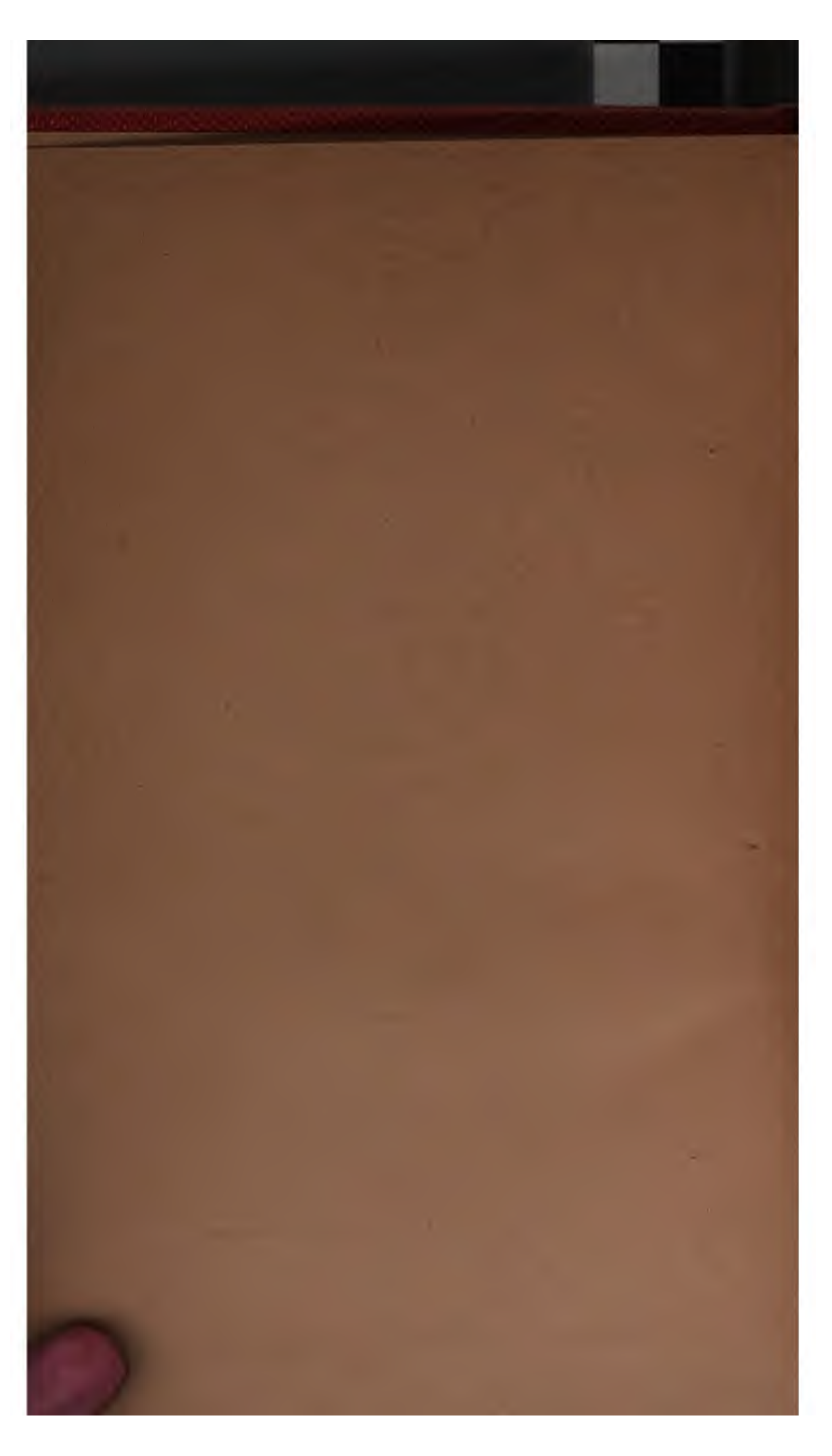

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
G175 .L66 1898 STOR
Grundriss der klinischen Bakteriologie f
24503330213



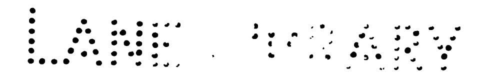




GRUNDRISS

DER

KLINISCHEN BAKTERIOLOGIE.

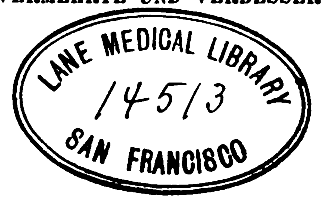


FÜR ÄRZTE UND STUDIRENDE

VON

DR. ERNST LEVY UND DR. FELIX KLEMPERER,
Professor Privatdocent
an der Universität zu Strassburg i. E.

ZWEITE VERMEHRTE UND VERBESSERTE AUFLAGE.



BERLIN 1898.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Unsern klinischen Lehrern

Herrn Geh. Rath Prof. E. v. Leyden

Direktor der I. medicinischen Klinik in Berlin

und

Herrn Geh. Rath Prof. B. Naunyn

Direktor der medicinischen Klinik in Strassburg

in dankbarer Verehrung zugeeignet.



Vorwort zur ersten Auflage.

Das vorliegende Buch stellt einen Versuch dar, die Resultate der bakteriologischen Forschung unter klinischen Gesichtspunkten zusammenzufassen. Mehr und mehr hat sich die Bakteriologie zu einer unentbehrlichen Hilfswissenschaft der ärztlichen Kunst entwickelt; sie hat die Einsicht in das Wesen der Infectionskrankheiten vertieft, ihre Verhütung, Erkennung und Behandlung auf breitere und festere Grundlagen gestellt. Möchte aus der folgenden Zusammenstellung ihrer bisherigen Ergebnisse hervorleuchten, wie fruchtbringend dem Arzte in seiner Doppelstellung als Berather des Gesunden und als Helfer des Kranken bakteriologisch geschultes Denken und Handeln sich erweist.

Strassburg i. E., 15. März 1894.

Die Verfasser.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Die wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiete der klinischen Bakteriologie war in den Jahren, die seit dem Erscheinen dieses Buches verflossen sind, eine ebenso lebhafte,

wie fruchtbringende. Durch die Aufnahme der vielen neuerworbenen Forschungsresultate ist die Neuauflage erheblich stärker geworden. Die Capitel Pest und Botulismus sind neu hinzugekommen, Immunität, Diphtherie, Typhus, Actinomycose, Untersuchung von Luft und Wasser u. a. m. in durchgreifender Weise umgestaltet; auch in allen übrigen Abschnitten musste vieles geändert und zahlreiche Zusätze gemacht werden.

Wir glauben unser Werk dem heutigen Stand des bakteriologischen Wissens wieder völlig angepasst zu haben. Möge es dieselbe freundliche Aufnahme finden, die der 1. Auflage zu Theil ward.

Strassburg i. E., Januar 1898.

Die Verfasser.

Inhalts-Verzeichniss.

Dritter Theil: Specifische Bakterienkrankheiten.

Vierter Theil: I. Mycosen (Infection mit Faden- und Sprosspilzen).

II. Infectionen mit niedersten thierischen Organismen.

Anhang.

Allgemeiner Theil.

I. Morphologie und Biologie der Bakterien.

Die kleinen Lebewesen, welche die hauptsächlichsten Erreger der Infectionskrankheiten darstellen, stehen auf der untersten Stufe des Pflanzenreichs. Man bezeichnet sie mit dem Namen Bakterien oder Spaltpilze. Letztere Bezeichnung ist nicht glücklich gewählt. Die Botanik versteht unter Pilzen diejenigen niederen Pflanzen, welche des Laubfarbstoffs (Chlorophyll) oder ähnlicher Farbstoffe (Chromophylle) entbehren. Unter den Bakterien aber giebt es nicht wenige, welche solche Farbstoffe aufweisen und damit auch die so wichtige Fähigkeit besitzen, die Kohlensäure und die kohlensauren Verbindungen zu zerlegen und für sich zu verarbeiten. Damit fällt natürlich die Berechtigung, von Spaltpilzen zu sprechen, und es ist angebracht, die in Rede stehenden Kleinlebewesen als Bakterien schlechthin zu bezeichnen.

Eine streng wissenschaftliche, natürliche Classification der Bakterien giebt es bis jetzt nicht. Man muss sich auch heute noch damit begnügen, nach den äusseren Merkmalen der Gestalt, der Form und der Verbände die Bakterien vorläufig in ein künstliches System zu ordnen (F. Cohn). Man trennt dieselben in drei Hauptgruppen: 1. die Kugelbakterien (Kokken, Mikrokokken, Kokkaceen); es sind dies kugelrunde Zellen; 2. die Stäbchenbakterien (Bacillen, Bakteriaceen); sie stellen stäbchenartige, cylinderförmige Individuen dar; 3. die Schraubenbakterien (Vi-

brionen, Spirillen, Spirillaceen); diese erscheinen gekrümmt, sowohl in der Ebene als auch im Raume; sie sind dadurch den Windungen einer Schraube oder eines Korkziehers vergleichbar.

Die einzelnen Bakterienzellen weisen eine bald gleichmässig durchscheinende, bald granulirte Protoplasmagrundsubstanz auf, welche im Grossen und Ganzen die Eigenschaften aller anderen Protoplasmakörper besitzt, die sich jedoch nicht, wie dies bei den Zellen der höheren Pflanzen der Fall ist, in Zellkern und -leib differenziren lässt. Allerdings sehen einzelne Autoren bei gewissen ganz grossen Bakterien in einem sog. Centralkörper den eigentlichen Kern und nehmen weiter einen wabigen Bau des Plasmas an, eine Ansicht, die neuerdings auch für die grossen Species unter den Spirillen geltend gemacht wird. Nach Anderen wieder lässt sich der Bakterieninhalt nur in einen protoplasmatischen Wandbeleg und in einen gekammerten Zellsaftraum gliedern. Nicht selten finden sich im Bakterienprotoplasma Körner, welche die basischen Anilinfarbstoffe in intensiverer Weise annehmen. Die Bedeutung dieser sogen. Babes-Ernst'schen Körperchen ist nicht klargestellt; man hat sie als Sporenvorläufer, als Kerngebilde, als Degenerationsproducte und schliesslich als Reservestoffe aufgefasst.

Die Grundsubstanz ist umgeben von einer Zellhülle, der Zellmembran, die ihrerseits aus Eiweisskörpern, in seltenen Fällen aus Cellulose und aus wechselnden Mengen eines mit Jod sich blau färbenden Kohlehydrats zusammengesetzt ist.

Besitzen die äusseren Schichten dieser Membran die Eigenschaft, stark aufzuquellen, schleimig, gallertartig zu werden, dann gewinnt es den Anschein, als ob das Bakterium eine besondere Kapsel besässe, und man spricht in solchen Fällen, also ebenfalls auf ein rein äusseres Merkmal hin, von Kapselbakterien. Diese Verschleimung der Zellhülle geht bei den pathogenen Arten meist nur im Thierkörper, ganz selten in unseren künstlichen Culturen vor sich.

Die Länge der Bakterien wechselt sehr von einem bis mehreren μ (20 und darüber), ihre Dicke beträgt für gewöhnlich weniger als 1 μ, doch giebt es auch Arten, die bis 4 μ dick sind. Die Bakterien sind z. Th. beweglich, z. Th. unbeweglich. Wo Beweglichkeit vorhanden, verdankt das Bakterium sie besonderen Bewegungsorganen, den Geisselfäden, welche in mehr oder minder grosser Zahl und verschiedener Anordnung dem Zellleibe aufsitzen.

Dieselben stellen Protoplasmagebilde von äusserster Feinheit dar, die direct von der Zellhülle ausgehen und nicht bis an die eigentliche Grundsubstanz heranreichen. Man kann folgende Typen unterscheiden:

1. Monotricha mit einer Geissel am Pol der Zelle;
2. Amphitricha mit je einer Geissel an jedem Pol;
3. Lophotricha mit einem Büschel von Geisseln an einem Pol;
4. Peritricha mit einer wechselnden Anzahl von Geisseln rings um den Bakterienleib.

Die Form und Länge dieser Geisselfäden ist bei den verschiedenen beweglichen Bakterienarten einem ausserordentlichen Wechsel unterworfen. Die Bewegung selbst geht nach vorwärts und ist immer mit einer Rotation um die Längsaxe verknüpft. Sie zeigt sich am lebhaftesten bei ganz jungen Culturen, ist jedoch in weitem Umfange von der Bakterienart, von dem Nährboden und der Temperatur abhängig. Manche Species besitzen Eigenbewegung während ihres ganzen Lebens, andere nur während bestimmter Phasen, verlieren sie z. B. vor der Sporenbildung.

Die Vermehrung der Bakterien erfolgt gewöhnlich auf dem Wege der Zweitheilung. Die Zeit, in welcher die Zweitheilung vor sich geht, ist für die verschiedenen Arten verschieden gross. Bei einzelnen Species beträgt sie, wenn alle Aussenbedingungen (Nährboden, Temperatur) günstig liegen, $^1/_2$ Stunde, bei anderen etwas länger, 1—2 Stunden, bei wieder anderen, so z. B. beim Tuberkelbacillus, sogar einige Tage. Findet die Theilung immer in derselben Richtung statt

und bleiben die neu gebildeten Individuen mit einander verknüpft, so entstehen dadurch kettenartige Gebilde. Handelt es sich hierbei um Stäbchen, so spricht man von *Bacillenfäden* oder Scheinfäden; die Scheidewände zwischen den einzelnen Zellen der Fäden sind häufig schwer zu erkennen. Handelt es sich um Kokken, so spricht man von *Streptokokken* (*Kettenkokken*). Oder aber die Bakterien sind nach der Theilung nicht hintereinander, sondern nebeneinander in Haufen gelagert. Für Kokken, die diese Lagerungsverhältnisse darbieten, ist der Ausdruck *Staphylokokken* (von σταφυλή, die Weintraube) in Gebrauch, weil diese Kokken unter dem Mikroskop weintraubenähnliche Haufen darstellen. Erscheinen die Bakterien zu Paaren vereinigt, so spricht man von einer *Diploanordnung* (*Diplokokken*, *Diplobacillen*). Einzelne Bakterien theilen sich in zwei oder selbst drei aufeinander senkrechten Richtungen; diese Theilung ist nur bei Kokken beobachtet worden; man bekommt dann die sog. *Tafelkokken* (*Tetragenus*, *Tetradenanordnung*) und jene waarenballenähnlichen Packete, die unter dem Namen *Sarcinen* bekannt sind, zu Gesicht.

In dem Vorgange der Zelltheilung tritt ein principieller Entwicklungsunterschied zwischen Bacillen und Kokken zu Tage. Erstere werden doppelt so lang, ehe sie zur Vermehrung sich anschicken; letztere dagegen zerfallen, ohne sich vorher zu vergrössern, in zwei Kugelhälften (oder bei der Tetradenanordnung in vier Quadranten, bei der Sarcinebildung in acht Octanten) und erst aus den Theilungsproducten wachsen wieder kugelförmige Kokken heran.

Auch bei den Vibrionen sieht man Scheinfäden, die aus zahlreichen schraubenförmigen Zellen zusammengesetzt sind, und daneben — allerdings selten — sehr lange Schrauben, die aus einer einzigen Zelle bestehen. Die Theilung geht bei ihnen im Grossen und Ganzen in derselben Weise vor sich, wie bei den Bacillen.

Für jedes Bakterium existirt eine Temperatur, bei welcher es am besten gedeiht (*Temperaturoptimum*), ferner eine

Temperaturgrenze nach oben und eine solche nach unten, bei welcher es gerade noch fortkommt (Temperaturmaximum und Temperaturminimum). Für die pathogenen unter den Bakterien liegt das Temperaturoptimum meist bei 37°. Es giebt aber Mikroorganismen, die bei 0° gut fortkommen und ihre sämmtlichen Lebensäusserungen, wie Farbstoffbildung, Lichtentwicklung, Peptonisirung der Gelatine u. s. w. in vollem Maasse entfalten. Forster hat zuerst derartige Eisbakterien aus Strassenschmutz, Gartenerde, Meerwasser und von der Oberfläche leuchtender Seefische in Reincultur gezüchtet. Andererseits sollen sich in ausserordentlich weiter Verbreitung in der Erde, in der Luft, im Wasser, im Darminhalt u. s. w. Bakterien finden, die unter aëroben Verhältnissen zu ihrem Wachsthum auf Temperaturen von 50 bis 75° angewiesen sind (sog. thermophile Bakterien); bei Anaërobiose gedeihen übrigens auch diese nur bei 34—44°.

Die Abtödtungsgrenze der ausgewachsenen Bakterienindividuen liegt nach oben — bei kurze Zeit dauernder Einwirkung — für die einzelnen Arten zwischen 55°, 60° und 80°. Die Abtödtungsgrenze nach unten ist für die wenigsten Wuchsformen bestimmt; viele Bakterien ertragen eine Temperatur von 0°, ein Erfrieren, ohne Schaden. Diese Angaben haben für die thermophilen und die glacialen Mikroorganismen (s. oben) natürlich keine Geltung.

Ausser durch Zweitheilung pflanzen sich gewisse Baktetien, und zwar vornehmlich die Bacillen, nur vereinzelt Spirillen und vielleicht Sarcinen, durch Bildung besonderer Dauerformen, der Sporen, fort.

Im Inneren des Zellleibs bildet sich ein ovoides, stark glänzendes und stark lichtbrechendes Körperchen aus, die Spore. Sie ist umgeben von einer derben Haut, der Sporenmembran. Eine Zelle birgt für gewöhnlich nur eine Spore. Dieselbe liegt bei einzelnen Species mittelständig, bei anderen endständig. In letzterem Falle erscheint das Stäbchen an dem betreffenden Ende angeschwollen, kolbig verdickt; man hat dann die sog. Köpfchen- oder Trommelschläger-

bakterien vor sich. Findet die Auftreibung des Bacillus bei mittelständiger Sporulation statt, so entstehen spindelförmige Figuren, welche man mit dem Namen Clostridium (Spindel) belegt hat. Später zerfällt der Bacillenleib, die Spore wird frei. Gelangt sie in einen geeigneten todten oder lebendigen Nährboden, dann keimt sie aus, sie wird zum Stäbchen, das Stäbchen vermehrt sich durch Zweitheilung und der ganze Process endet schliesslich wieder mit der Bildung neuer Sporen. Die Art und Weise, wie die Spore zum Stäbchen heranwächst, gestaltet sich bei den verschiedenen Bacillen verschieden. Die einschlägigen Verhältnisse werden, soweit sie für die klinische Bakteriologie in Betracht kommen, im speciellen Theil besprochen werden. Im Allgemeinen ist der Entwickelungsgang der, dass die Spore zunächst Wasser aufnimmt, aufquillt, zur doppelten Grösse heranwächst und dabei ihre starke Lichtbrechung einbüsst. Die Sporenmembran reisst im Centrum oder an einem Pol; durch den Riss entschlüpft der junge Bacillus, dem die Hülle der Dauerform noch längere Zeit aufsitzen kann. Sporenbildung und Sporenkeimung gehen nur innerhalb bestimmter Temperaturgrenzen vor sich, die für jedes Bakterium anders liegen. Bei der eben beschriebenen Art der Sporulation entwickelt sich die Spore aus dem Inneren der protoplasmatischen Grundsubstanz des Stäbchens. Man nennt deshalb diese Fruchtbildung „endogene Sporenbildung“. Ihr gegenüber steht die „arthrogene Sporenbildung“. Einzelne Glieder des Zellverbandes sollen hier ohne Weiteres in toto Sporenqualität annehmen. Aeusserlich brauchen die betreffenden Individuen sich durch gar nichts vor den anderen Bakterien desselben Verbandes auszuzeichnen. Manchmal werden sie etwas grösser und zeigen einen stärkeren Glanz, ein stärkeres Lichtbrechungsvermögen und eine derbere Umhüllungsmembran.

Man hat versucht, auf Grund dieser Verschiedenheiten bei der Fructification die Bakterien in zwei grosse Klassen einzutheilen: in solche mit endogener Sporenbildung („endospore Bakterienarten“) und solche mit arthrogener Sporen-

bildung („arthrospore Bakterienarten"). Zu der letzteren Klasse sollen hauptsächlich die Kokken gehören. So sehr aber ein derartiger Versuch, die Bakterien nach einem inneren Princip einzutheilen, zu begrüssen ist, so muss doch betont werden, dass die genannte Eintheilung zum mindesten verfrüht erscheint, da unsere Kenntnisse über die arthrogenen, die Gliedersporen, bisher noch sehr geringe und unsichere sind.

Die Sporen stellen Dauerformen dar. Dank der concentrirten Beschaffenheit ihres Plasmas sind sie ausserordentlich resistenzfähig, viel widerstandsfähiger, als die ausgewachsenen Bakterien selbst. Sie trotzen jahrelang der Austrocknung und allen atmosphärischen Einflüssen. Die Natur verfügt eigentlich nur über ein Mittel, sie unschädlich zu machen, d. i. die Einwirkung des directen Sonnenlichts, die Insolation. Um die Sporen der Milzbrandbacillen zu vernichten, die nicht einmal zu den widerstandsfähigsten gehören, muss man trockene Hitze von 140° 3 Stunden oder Wasserdämpfe von 100° einige Minuten lang einwirken lassen. Sehr viel resistenter noch erweisen sich die Sporen der Flügge'schen peptonisirenden Milchbakterien, sowie einiger Individuen aus der Gruppe der Heu- und Kartoffelbacillen, die 5, 6 und sogar 16 Stunden im strömenden Dampf auszuhalten vermögen.

Die Frage, ob es pleomorphe, vielgestaltige Bakterienarten giebt, ist bis heute noch nicht mit Sicherheit entschieden. Der von Hauser aus faulenden Flüssigkeiten dargestellten Proteusart wird von einzelnen Autoren Pleomorphie zugesprochen. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass die kugligen Elemente in den Culturen des Proteus als eine Folge des verlangsamten Wachsthums bei fortschreitender Theilung auftreten. Rechnet man den Actinomyces (s. Actinomykose) zu den Bakterien, so bleibt nichts anderes übrig, als eine Pleomorphie anzunehmen. Allerdings wird der Actinomycespilz von den meisten Autoren nicht mehr den reinen Bacillen zugezählt. Kruse (Flügge's Lehrbuch) stellt eine besondere Gruppe der „Streptotricheen" auf, als deren wichtigster Repräsentant wohl der Actinomyces zu gelten hat.

Diese Streptotricheen stehen in der Mitte zwischen den Fadenpilzen und den eigentlichen Bakterien, sie zeichnen sich durch Fadenbildung und ganz besonders durch ihre in Folge von Sprossung entstandene Verästelung aus. In alten Culturen zerfallen die Fäden in bacillen-, spirillen- und kokkenähnliche Gebilde. Daher der Eindruck der Pleomorphie. Eine weitere Eigenthümlichkeit der Streptotricheen ist die Bildung von Lufthyphen, die durch Segmentation Keimzellen (Sporen) abgliedern. Den bakteriellen Sporen sind diese wahrscheinlich nicht gleich zu stellen, da sie bereits durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 75° vernichtet werden. Immerhin aber ertragen sie höhere Temperaturgrade als die Fäden, welche ihrerseits schon bei 60° absterben. Nach unseren eigenen Untersuchungen sind wir der Ansicht, dass die Actinomycesgruppe eine Unterabtheilung der Fadenpilze darstellt.

In letzter Zeit ist bei den Tuberkel- und Diphtheriebacillen auf Befunde von Verzweigung, Keulenbildung und körnigem Zerfall aufmerksam gemacht worden, die stark an die Streptotricheen erinnern. Auf Grund solcher Beobachtungen haben sich einzelne Autoren sogar entschlossen, die Erreger der Diphtherie und der Tuberculose mit der ganzen Actinomycesgruppe den Hyphomyceten einzureihen. Eine derartige Eintheilung ist wohl als verfrüht zu bezeichnen; immerhin aber ist die Annahme berechtigt, dass die Tuberkel- und Diphtheriebacillen in verwandtschaftlicher Beziehung zu dem Strahlenpilz und der von demselben repräsentirten Gruppe stehen.

Mit der variablen Wuchsform nicht zu verwechseln sind die Involutionserscheinungen. Diese treten auf, wenn der Nährboden erschöpft ist und die Bakterien abzusterben beginnen; die Zellen quellen dann auf, werden dick und plump, zeigen Lücken, zerfallen wohl auch u. dergl. m.

Ob alle diese sonderbaren Formen auf Degeneration zurückgeführt werden dürfen, ist eine Frage, die zum mindesten noch offen bleiben muss. Es ist sehr wohl möglich, dass die ganz grossen, die sogenannten Riesengebilde, vielmehr in

Folge besonders günstiger Lebensbedingungen in Erscheinung treten. Andere Involutionserscheinungen scheinen besonderen Functionen der Bakterien, so der Gährthätigkeit, ihre Entstehung zu verdanken. Auf letztere Weise sind vielleicht die Involutionsformen beim Essigbakterium, überhaupt bei zahlreichen Mikrobien, die in traubenzuckerhaltigen Nährböden gezüchtet werden, zu erklären.

Die Bakterien sind ubiquitär, sie finden sich überall; nur die inneren Organe des menschlichen und thierischen Körpers, die mit der Atmosphäre nicht in Communication stehen, sind von ihnen frei. Einzelne unter den pathogenen Keimen sind auf bestimmte lebende Organismen angewiesen; in Folge dessen ist ihr Verbreitungsgebiet nur ein beschränktes.

Zu ihrer Ernährung bedürfen die Bakterien vorgebildeter organischer Kohlenstoffverbindungen, da die meisten unter ihnen wegen Chlorophyllmangels die Kohlensäure der Luft nicht verarbeiten können; ferner Stickstoffverbindungen, die sie sowohl aus organischen Substanzen, als auch aus den anorganischen Salpetersäure- und Ammoniakverbindungen zu beziehen vermögen. Dass auch Wasser zur Entwicklung der Bakterien nothwendig ist, versteht sich von selbst. Das Nährmaterial für die Bakterien muss schwach-alkalisch oder neutral sein, da im Allgemeinen die Bakterien auf sauren Nährböden nicht so gut gedeihen. Licht brauchen nur diejenigen wenigen Species, welche im Besitz von Chromophyll sind. Für die weitaus grösste Anzahl ist die Einwirkung des Sonnenlichtes, selbst des diffusen Tageslichtes, direct schädlich; ihr Wachsthum wird gehemmt, nach einiger Zeit sind die Bakterien durch das Licht sogar vollständig abgetödtet.

Diese sterilisirende Wirkung des Lichtes tritt am stärksten in die Erscheinung, wenn die Sonnenstrahlen senkrecht auf die Oberfläche der Culturen fallen. Nicht allein die Wuchsformen, sondern auch die Dauerformen, die Sporen, unterliegen dieser Einwirkung. Die Sporen des Milzbrandes z. B. werden in feuchtem Substrat durch das Licht noch

etwas früher vernichtet, als die ausgewachsenen Bacillen. In getrocknetem Zustande allerdings erweisen sich die Sporen gegenüber der Sonnenstrahlung widerstandsfähiger. Auch die Stoffwechselproducte der Bakterien werden unter dem Einfluss starker Bestrahlung erheblich abgeschwächt, besonders wenn Sauerstoff ungehindert Zutritt hat. Nährböden, die dem Lichte ausgesetzt waren, werden dadurch nicht ungeeignet zur Züchtung der Mikroorganismen. Nicht alle Strahlen des Spectrums wirken bakterienvernichtend, sondern nur die blauen, violetten und ultravioletten.

Von grosser Wichtigkeit ist der Einfluss des Sauerstoffs. Viele Bakterien sind nur bei Anwesenheit dieses Gases in der Lage, fortzukommen (aerobe Bakterien); andere dagegen gedeihen nur bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff (anaerobe Bakterien). Eine dritte Klasse steht in der Mitte; sie wächst sowohl bei Sauerstoffanwesenheit wie bei Sauerstoffmangel (facultative Anaeroben).

Bei ihrem Wachsthum und ihrer Vermehrung erzeugen die Bakterien auf und aus ihren Nährböden Stoffwechselproducte. So sind die gesammten Gährungsprocesse der Ausdruck bakteriellen Lebens und die Substanzen, welche dabei gebildet werden, sind als Stoffwechselproducte der gährungserregenden Mikroorganismen zu betrachten. Dasselbe gilt von der Fäulniss und der Verwesung.

Eine Anzahl meist unschuldiger Bakterienarten zeichnet sich durch Bildung von Pigmenten aus. Diese Pigmentbakterien erzeugen aber nur bei ungehindertem Luftzutritt die verschiedensten Farbstoffe, die in allen möglichen Farbennüancen erglänzen. Einige Bakterien verursachen auf den Nährmedien prächtige Fluorescenz, andere phosphoresciren, d. h. leuchten im Dunkeln.

Die chemischen Verbindungen, welche die Bakterien in den künstlichen Nährlösungen produciren, stehen zur Zeit im Vordergrund des Interesses.

Das Vermögen verschiedener Bakterien, chemische Umsetzungen zu bewirken, ist schon nach dem jetzigen Stande

unserer Kenntnisse als äusserst mannigfaltig zu bezeichnen. Die tiefgreifendsten Reductionen und die weitgehendsten Oxydationen, der Aufbau complicirtester Verbindungen und die Wiederzerlegung derselben bis zu Atomen werden von Bakterien vollbracht.

Aus Nitraten werden Nitrite, freier Stickstoff und Ammoniak; andererseits vermögen Bakterien im Boden aus N und NH_3 salpetersaure Salze zu bilden. Die Bodenbakterien, welche dem letztgenannten Vorgang, dem sog. Nitrificationsprocess vorstehen, sind von grossem biologischen Interesse. Sie oxydiren den Ammoniak, das letzte Abbauproduct der Fäulniss stickstoffhaltiger Substanzen, zu Nitriten und diese wieder zu Nitraten, die dann ihrerseits zum Aufbau neuer Pflanzen dienen. Winogradsky erkannte zwei Arten, die Nitrosobakterien (Nitrosokokkus und Nitrosomonas), die Ammoniak zu Nitrit, aber nicht weiter oxydiren, und die Nitrobakterien, welche den Ammoniak nicht zu beeinflussen vermögen, dagegen die Nitrite in Nitrate umwandeln. Bei beiden Species ist die merkwürdige Thatsache zu constatiren, dass sie nur in einem Nährmaterial fortkommen, welches keine Spur von organischen Kohlenstoffverbindungen enthält; dass sie also ihren Kohlenstoffbedarf ohne Hülfe von Chlorophyll aus der Kohlensäure der Atmosphäre beziehen.

Wohl aus jeder schwefelhaltigen Verbindung entwickeln Bakterien unter geeigneten Ernährungsbedingungen SH_2. Die sogenannten Schwefelbakterien (Beggiatoa, Thiothrix) sind auf Schwefelwasserstoffernährung angewiesen, spalten aus demselben den Schwefel ab und speichern ihn als glänzende Körnchen in ihrem Protoplasma auf. Tritt Nahrungsmangel ein, so werden die Schwefelkörner in Schwefelsäure oxydirt.

Harnstoff wird in CO_2 und NH_3 zerlegt. Es giebt kaum eine organische Verbindung, aus der nicht durch Bakterienwirkung schliesslich diese Gase und neben ihnen freier Wasserstoff entstehen könnten.

Von besonderer Bedeutung sind die bakteritischen Umsetzungen der Stoffe, die zur Ernährung und zum Aufbau des Körpers dienen. Stärke wird dextrinisirt, verzuckert, ja schleimiger Umwandlung unterworfen. Zucker geht durch Bakterienwirkung verschiedene Arten von Gährung ein; Alkohol, Kohlensäure, Essigsäure, Milchsäure, Buttersäure, Bernsteinsäure u. a. sind unter den Gährungsproducten nachgewiesen. Nicht nur Traubenzucker, sondern viele andere Zuckerarten (Lactose, Galactose, Arabinose etc.) können durch gewisse Bakterienarten vergährt werden. Fette werden in Fettsäuren und Glycerin gespalten. — Viel studirt sind die Veränderungen, welche Eiweisskörper unter dem Einfluss von Bakterien erleiden und welche, je nachdem mehr oder weniger stinkende Gase sich bilden, als Fäulniss oder Verwesung bezeichnet werden. Aus der aromatischen Gruppe des Eiweissmoleküls entstehen aromatische Amidosäuren (Thyrosin, Amidophenylpropionsäure etc.) und gewisse Benzolderivate, die manchen Bakterienculturen und den Fäces den characteristischen übeln Geruch verleihen (Phenol, Indol, Scatol etc.). Aus der Fettkörpergruppe des Eiweisses bilden die Bakterien neben Fettsäuren, Oxysäuren und Amidofettsäuren (Leucin, Glycocoll, Alanin) eine grosse Reihe organischer giftiger Basen, die als Ptomaine bezeichnet werden und deren Kenntniss den Forschungen von Selmi, Gautier, Nencki und Brieger zu danken ist. Die Ptomaine gehören zur Gruppe der Amine und Ammoniumbasen, wie das Cadaverin (Pentamethylendiamin), Putrescin (Tetramethylendiamin), das Cholin, Betain, Neurin und Muscarin; von einem Theil dieser Körper ist nur die chemische Formel festgestellt, ihre Constitution aber noch unbekannt (z. B. von Saprin, Gadinin etc.).

Die Kenntniss der genannten Stoffwechselproducte ist für die bakteriologische Untersuchung von hoher diagnostischer Bedeutung. Es ist wichtig zu wissen, ob ein Bakterium Säure oder Alkali bildet, ob es Milch gerinnen macht und Gelatine durch Peptonisirung verflüssigt, ob es Phenol und Indol erzeugt, wie weit es Nitrate reducirt,

ob und welche Gase es bildet. Jede dieser Eigenschaften kann für die Identificirung eines bestimmten Bakteriums entscheidend sein.

Von bedeutendem Werth sind die chemischen Energien der Bakterien für die Physiologie und die Pathologie. An dem normalen Ablauf des Verdauungsvorganges im menschlichen Darm sind Bakterien mitthätig; der interessante Versuch von Thierfelder und Nutall, die ein durch Kaiserschnitt steril dem Uterus entnommenes Versuchsthier unter vollkommenem Abschluss aller Bakterien mit steriler Nahrung fütterten, erweist freilich, dass diese Mitwirkung der Bakterien an der Verdauung keine unerlässliche ist. Auf der anderen Seite giebt die weitgehende bakterielle Zersetzung des Eiweisses, die Bildung organischer Säuren und reichlicher gasförmiger Producte nicht selten zu schweren Verdauungsstörungen Veranlassung. Die SH_2-Bildung kann vom Darm aus zu Autointoxication (Hydrothionämie), in einzelnen Fällen auch zu Hydrothionurie führen. Bakteritische Harnstoffzersetzung ist die Ursache der Cystitiden; durch bakterielle Gasbildung in der Blase kann Pneumaturie entstehen. Cadaverin und Putrescin können durch Fäulniss im Darm und in Bronchiectasen entstehen; bei bestimmten Darmmykosen treten diese Stoffe in den Urin über (Cystinurie).

Von ungleich höherer, umfassender Wichtigkeit jedoch sind diejenigen Stoffwechselproducte, die von den Krankheitserregern in den Geweben des Körpers erzeugt werden, die specifischen Toxine, welche die toxischen Allgemeinsymptome der Infectionskrankheiten verursachen. Diese Gifte werden von einzelnen Bakterien auch in der künstlichen Cultur gebildet. Löffler gab bereits an, dass aus Diphtheriebacillenculturen (mittels Glycerin) ein durch Alkohol fällbares chemisches Gift extrahirt werden könne, mit dem sich die Erkrankung des Thieres in analoger Weise, wie mit den Bacillen selbst herbeiführen lasse. Roux und Yersin stellten fest, dass dieses Diphtheriegift durch 100° zerstört wird; sie dampften die gifthaltige Bouillon bei niederen Tempera-

turen ab und erhielten einen Rückstand, der in Wasser leicht löslich und sehr giftig war; der alkoholische Extract desselben erwies sich als unwirksam; das Gift war also in Alkohol unlöslich und durch diesen aus wässerigen Lösungen fällbar. Bei der Dialyse ging es sehr langsam durch das Pergament. Weiter constatirten Roux und Yersin noch, dass das Toxin aus der filtrirten Bouillon durch einen Calciumchlorid-Niederschlag sehr vollständig mit niedergerissen wurde; an diesem Niederschlag haftend und mit ihm getrocknet, erwies es sich gegen Hitze viel resistenter. Das Gift wirkte nur subcutan oder intravenös gegeben, per os eingeführt war es unschädlich. Die Wirkung war eine specifische, es traten die für die Diphtherie characteristischen Lähmungen ein. Nach allem glaubten die französischen Forscher das Gift den Fermenten zuzählen zu müssen. In Deutschland haben dann Brieger und C. Fränkel das Diphtheriegift, sowie die Gifte vieler anderen Bakterienarten, besonders das Tetanusgift, näher studirt. Sie stellten die Giftsubstanzen entweder durch Eindampfen der filtrirten Bouilloneulturen im Vacuum bei 20—35° und durch Fällung der eingeengten Bouillon mit absolutem Alkohol dar; oder sie übersättigten das Filtrat der Bouillon mit Ammoniumsulfat oder Natriumphosphat und gewannen das Gift, das sich als nicht dialysirbar erwies, aus dem Niederschlag. Die durch die Alkoholfällung oder durch Aussalzen gewonnenen Gifte gaben Eiweissreactionen; zu den Globulinen konnten sie nicht zählen, da sie nur durch die genannten beiden Salze, nicht durch Magnesiumsulfat aus dem Bouillonfiltrat zu fällen waren. Brieger und C. Fränkel bezeichneten die erhaltenen Giftsubstanzen, die sich als amorphe Pulver darstellten, als Toxalbumine. Dieselben werden durch Temperaturen von 60° bereits vernichtet; die Gegenwart von Neutralsalzen macht sie nach Buchner etwas widerstandsfähiger.

Diese Eiweisspulver enthalten sicherlich die specifischen Bakteriengifte; man kann z. B. mit einer minimalen Menge eines auf diese Weise aus Tetanusbouillon gewonnenen

Pulvers bei Thieren typischen Tetanus erzeugen. Trotzdem dürfen die Bakteriengifte nicht mit Sicherheit den Eiweisssubstanzen zugerechnet werden. Es ist vielmehr um so wahrscheinlicher, dass die eigentlich wirksamen Bakteriengifte bei der Darstellung dieser Eiweisspulver nur mit niedergerissen werden und dass sie rein mechanisch am Eiweiss haften, als es ohne Schwierigkeit gelang, specifisch wirkende Toxine durch das Wachsthum pathogener Bakterien in eiweissfreien Nährlösungen (vergl. Uschinsky'sche Nährflüssigkeit S. 80) zu erzielen. Brieger und Cohn kamen in ihren weiteren Untersuchungen über das Tetanusgift auch bald zu dem Schluss, dass dasselbe keinen eigentlichen Eiweissstoff darstelle. Einen wesentlichen Fortschritt in der Erkennung der Natur der bakteriellen Toxine brachten die Arbeiten von Brieger und Boer. Diese ermittelten die Thatsache, dass das Gift der Diphtherie und des Tetanus aus seinen Lösungen, aus filtrirten Bouillonculturen, durch Schwermetalle in Gestalt von mehr oder minder löslichen Doppelverbindungen ausgefällt wird. Am zweckentsprechendsten erwies sich eine 1proc. Chlorzinklösung, die im doppelten Volumen der Toxinlösung hinzugefügt wird. Die so entstehenden Zinkdoppelverbindungen zeigen keine der bekannten Eiweissreactionen mehr; sie erweisen sich aber in unverminderter Weise toxisch, so dass kein Zweifel darüber bestehen kann, dass in ihnen das eigentliche specifische Gift enthalten ist. Sie sind unlöslich in destillirtem, leicht löslich in schwach alkalischem oder kochsalzhaltigem Wasser; sie werden durch Säuren äusserst leicht vernichtet, dagegen durch schwach alkalisch reagirende Substanzen unberührt gelassen. Bezüglich der Details der Darstellung und der Eigenschaften des Diphtherie- und Tetanusgiftes verweisen wir auf die betreffenden Capitel im speciellen Theil.

Zu trennen von diesen früher als Toxalbumine bezeichneten Toxinen, die übrigens in wirklich einwandsfreier Weise bisher nur bei den beiden toxischen Infectionskrankheiten, der Diphtherie und dem Tetanus, und neuerdings beim

Botulismus dargestellt wurden, sind diejenigen Giftstoffe, welche in den Bakterienleibern selbst haften. R. Pfeiffer hat dieselben zuerst aus Choleravibrionen und Typhusbacillen dargestellt, indem er frische Agarstrichculturen durch Einwirken von Chloroformdämpfen oder durch einstündiges Erhitzen auf 54° abtödtete. Diese Gifte lassen sich, im Gegensatz zu dem Virus der Diphtherie und des Tetanus, in den filtrirten Culturen nicht nachweisen; sie sind aber, gleich jenen, sehr labiler Natur. Erhitzen über 60° beeinträchtigt ihre Wirksamkeit stark, ohne sie indessen vollständig aufzuheben; es bleiben nach Pfeiffer's Ansicht secundäre Toxine übrig, die sich als viel beständiger erweisen, mehrstündiges Kochen aushalten, aber 10—20 Mal weniger giftig sind. Noch ein weiterer wesentlicher Unterschied besteht zwischen diesen Pfeiffer'schen intracellulären Giften des Typhus und der Cholera und den Toxinen der reinen Intoxicationskrankheiten, der Diphtherie und des Tetanus. Während erstere beim Thiere sofort nach ihrer Einführung in Action treten, sofort Krankheitssymptome auslösen, bewirken die letzteren ihre Vergiftungserscheinungen erst nach einem deutlich ausgesprochenen Incubationsstadium.

Die physiologischen Eigenschaften des Typhus- und Choleragiftes werden wir im speciellen Theil eingehend erörtern.

Schliesslich müssen noch diejenigen Giftsubstanzen erwähnt werden, welche unter dem Namen der Bakterienproteine (Buchner) bekannt sind. Dieselben unterscheiden sich von den obengenannten Giften dadurch, dass sie die Siedehitze vertragen und sie scheinen, im Gegensatz zu den specifischen Bakteriengiften, bei vielen oder allen Bakterien die gleichen zu sein. Wenigstens ist ihre Wirkung keine specifische; sie erzeugen nie das typische Krankheitsbild, das für die Bakterien, aus denen sie dargestellt sind, charakteristisch ist, sondern stets nur Fieber und Leukocytose, bei subcutaner Einverleibung ausserdem locale Entzündung und Eiterung. Für die weissen Blutkörperchen besitzen sie überhaupt eine

sehr starke Anziehungskraft, sie wirken ihnen gegenüber **positiv chemotaktisch**. In grösseren Mengen gegeben, tödten die Bakterienproteine das Thier. Aber auch dann hat der Krankheitsverlauf nichts Characteristisches, ebensowenig wie der Sectionsbefund. Auf den letzteren werden wir bei Besprechung des Tuberculins (s. Tuberculose), das ebenso wie das Mallein (s. Rotz) zu den Proteinen gehört, ausführlicher zurückkommen.

In chemischer Beziehung nähern sich diese Bakterienproteine den Pflanzencaseinen. Mit basischen Anilinfarbstoffen behandelt, verlieren sie ihre Giftwirkung; wir dürfen in ihnen wohl jene Bestandtheile der Bakterienzelle sehen, welche deren Vermögen, die Farben aufzunehmen, bedingen. Die Bakterienproteine sind löslich in verdünnten Alkalien, unlöslich dagegen in verdünnten Säuren. Ihre Darstellung geschieht am besten so, dass man einer Bouilloncultur in möglichst grosser Menge von festen Nährböden abgeschabte Bakterien zusetzt und das Ganze etwa 2 Stunden kocht, dann auf den 4. bis 5. Theil eindampft und durch Thonfilter filtrirt; aus dem Filtrat werden die Proteinsubstanzen durch das 10fache Volumen absoluten Alkohols ausgefällt; sie bilden ein amorphes Pulver, das sich in Wasser gut löst. Uebrigens enthalten die Filtrate auch nicht gekochter alter Bouillonculturen gewöhnlich eine gewisse Menge von Proteinsubstanzen, die aus den Leibern der zahlreichen abgestorbenen Bakterien allmälig in die Flüssigkeit übergegangen sind.

In allerjüngster Zeit hat E. Buchner ein Verfahren zur Bereitung unveränderter Zellsäfte angegeben. Die Zellen werden mechanisch zerrieben und bei 4—500 Atmosphären Druck ausgepresst. Buchner erhielt auf diese Weise aus Hefezellen eine Flüssigkeit von gelber Farbe und alkalischer Reaction, die 10 pCt. feste Bestandtheile und reichliche, durch Hitze fällbare Eiweisskörper aufwies. Dieser sogenannte Hefezellenpresssaft zeigte keine lebenden Keime mehr, löste aber noch alkoholische Gährung aus. H. Buchner fasst die im ausgepressten Zellsaft vorhandene Substanz, welcher die

Eigenschaft zukommt, Zucker zu vergähren, als parablastische auf und nennt sie Zymase. Diese Zymase wird innerhalb der Zelle producirt und H. Buchner vergleicht den ganzen Process mit der Production und der Wirkung der Toxine der Tetanus- und Diphtherieerreger, die gleichfalls in der Bakterienzelle gebildet würden.

Nicht nur auf todtem, sondern auch auf lebendem Material, im Menschen sowohl wie im Thiere, vermögen einzelne Bakterienspecies fortzukommen. In einen lebenden Organismus gelangt, vermehren sich diese Bakterien auf Kosten ihres Wirthes und entfalten mit Hülfe ihrer Stoffwechselproducte ihre deletäre Wirkungen: das betreffende Individuum wird krank. Die Krankheit erzeugenden Bakterien werden als pathogene, die unschädlichen, harmlosen dagegen als nicht pathogene bezeichnet. Diejenigen, welche nur in einem lebenden höheren Organismus sich vermehren können, nennt man Parasiten (echte, strenge, obligate Parasiten). Im Gegensatz zu ihnen stehen die Saprophyten, diejenigen Bakterien, welche nur auf todtem Material ihr Fortkommen finden. Eine scharfe Grenze zwischen Parasiten und Saprophyten giebt es jedoch nicht; sehr viele Bakterien sind beiden Lebensarten angepasst; sie sind facultative Parasiten, d. h. sie leben nur vorübergehend im thierischen Körper, meist aber ausserhalb desselben im Boden oder Wasser. Andererseits sind manche der besonders pathogenen Bakterienarten wohl von Hause aus parasitisch angelegt; durch unsere Nährmedien haben wir sie jedoch ausserhalb des Körpers zur Züchtung gebracht und so aus ihnen auf künstliche Weise facultative Saprophyten gemacht.

II. Infection.

Infectionskrankheiten nennen wir diejenigen Erkrankungen, welche durch die Lebensthätigkeit pflanzlicher oder thierischer Mikroorganismen hervorgerufen werden. Die Erreger der Mehrzahl der hierhergehörigen Krankheiten gehören der Gruppe der Bakterien an; die Fadenpilze, sowie die niederen thierischen Keime (Protozoen) spielen bisher in der Aetiologie der Krankheiten eine geringere Rolle.

Die Infectionskrankheiten wurden früher in contagiöse und miasmatische getrennt; bei jenen erfolgt die Ansteckung durch Contagion, d. h. durch Uebertragung des Krankheitsstoffes vom erkrankten Individuum auf gesunde; bei diesen wird der Krankheitskeim, das Miasma, nur aus der Luft oder überhaupt der umgebenden Natur aufgenommen, die miasmatischen Krankheiten werden nie von Individuum auf Individuum übertragen. Diese Scheidung hat heute an Bedeutung verloren; die meisten Infectionskrankheiten, deren Erreger wir kennen, sind contagiös-miasmatisch, sie werden sowohl von Individuum auf Individuum, wie auch von aussen her durch Vermittlung der Luft, des Wassers etc. übertragen. Auch die Malaria darf nicht mehr als streng miasmatische Infection gelten, obwohl sie unter natürlichen Verhältnissen wohl niemals von einem Individuum auf das andere übergeht, seit Gerhardt sie durch Bluttransfusion vom Malariakranken auf Gesunde übertragen hat.

Die Infectionskrankheiten lassen sich nach der Wirkung der sie verursachenden Bakterien in toxische und infectiöse scheiden. Bei den toxischen treten die durch die lebenden Keime selbst verursachten Erscheinungen, d. h. die localen Symptome an der Stelle der Infection vollkommen in den Hintergrund gegenüber den Vergiftungserscheinungen, die durch die Resorption der von den Bakterien producirten giftigen Substanzen entstehen. Solche toxischen

Infectionskrankheiten sind die Diphtherie unserer Versuchsthiere und beim Menschen vor allem der Tetanus, bei dem die localen Erscheinungen vielfach nur in geringer Eiterung bestehen oder gar ganz fehlen, so dass die Stelle der Infection dem Nachweis häufig überhaupt entgeht. Im Gegensatz hierzu spielen bei den infectiösen Krankheiten die Krankheitskeime selbst die Hauptrolle, sie wirken vor allem durch ihre ausgiebigste Vermehrung. Geht diese Vermehrung auf dem Wege der Blutbahnen durch den gesammteu Körper vor sich, so sprechen wir von einer Septicämie. Typus einer solchen Septicämie ist der Milzbrand, bei dem, gleichgiltig, wo die Infection stattfand, der Bacillus sich überall, in jedem Organ und jedem Gewebe, vorfindet. Infectiöse Erkrankungen im beschriebenen Sinne sind beim Menschen beispielsweise die Cholera oder die Pneumonie, bei denen eine in beschränktem Raume (Darm resp. Lunge) sich abspielende, aber doch massenhafte Vermehrung des Infectionserregers vor sich geht und die localen Symptome sehr erhebliche sind. Gerade die Beispiele der Pneumonie und der Cholera aber lehren, dass die Unterschiede zwischen toxischen und infectiösen Krankheiten keine wesentlichen, sondern nur graduelle sind. Bei der Pneumonie fehlen die Allgemeinsymptome nicht (Fieber, Albuminurie etc.), welche durch die resorbirten, im Blute kreisenden Bakteriengifte verursacht sind. Und auch bei der Cholera sind die schweren Symptome des Stadium algidum nur durch die Annahme eines Giftes zu erklären, das durch die Vibrionen im Darme erzeugt und von dort aus resorbirt wird. Ja selbst bei den echten Septicämien ist die Krankheit und der Tod in letzter Linie nicht allein durch die sich in's Unendliche vermehrenden Bakterien mechanisch bedingt, sondern auch hier wirkt die chemische Action der Bakterien, ihre Giftabscheidung, mit. Auf der anderen Seite fehlt nachgewiesenermaassen selbst bei dem Tetanus, dem vorzüglichsten Repräsentanten der toxischen Infectionskrankheiten, das Element der Bakterienvermehrung im Verlaufe der natürlichen Infection nicht ganz, nur ist die Vermehrung der Keime hier

eine sehr geringe, vorübergehende, und die furchtbare Wirkung des Giftes beherrscht das Krankheitsbild.

Eine noch grössere Rolle, als bei der Septicämie, spielt das mechanische Moment bei der sogenannten Pyämie. Bei dieser gelangen gleichfalls die Bakterien — gewöhnlich handelt es sich um Eiterungs- oder Entzündungserreger — von einem localen, primären Krankheitsherde aus auf dem Wege der Lymphbahnen in's Blut. Sie generalisiren sich jedoch nicht, sondern bleiben in gewissen Organen haften, bald in den serösen Häuten, bald in den Gelenken, bald in der Haut, bald in Leber, Milz, Nieren, Myocard etc. Durch die im Blute circulirenden Bakterienhaufen werden grössere oder kleinere Arteriengebiete verstopft; es entstehen auf diese Weise Infarcte, ischämische Erweichungen, Abscesse. Die Pyämie ist also in erster Linie als eine Folge der Metastasen der Krankheitserreger aufzufassen; in jeder der Metastasen aber entwickeln die Bakterien wieder ihre toxischen Producte, die nun ihrerseits zu dem weiteren Krankheitsverlaufe beitragen.

Vielleicht sind manche der durch Fadenpilze verursachten Erkrankungen (Mykosen) rein mechanische Läsionen ohne allgemeine Vergiftung des Organismus, bei den durch Bakterien veranlassten Krankheiten aber spielt in jedem Falle das Moment der Giftbildung mit, bei jeder Infection handelt es sich auch um eine Intoxication; nur das stärkere Hervortreten oder Zurückstehen der letzteren berechtigt zur Trennung der infectiösen und der toxischen Infectionskrankheiten.

Der Ausdruck **Infection** bezeichnet in wörtlicher Uebersetzung das Hineingelangen der Mikroorganismen in den thierischen Körper. Mit dem blossen Eindringen der Krankheitskeime in den Körper ist aber die Infection, d. h. die Erzeugung der Krankheit, noch keineswegs vollendet. Die aufgenommenen Bakterien können den Körper wieder verlassen, können beispielsweise den ganzen Ernährungstractus passiren, ohne im Geringsten zu schaden. So sind Cholerabacillen vorübergehend im Stuhl gesunder Individuen und

Tetanuskeime im Darminhalt gesunder Thiere nachgewiesen worden. Doch können die aufgenommenen Keime auch bleiben, ja an denselben Stellen latent haften, an denen sie später eventuell einmal Krankheit hervorrufen, ohne dies vor der Hand zu thun. So finden sich Bakterien, und zwar dieselben, die wir später als die Erreger der Entzündungen und Eiterungen kennen lernen werden, normalerweise ausser auf der gesammten Hautoberfläche auch im Mund, in den obersten Athmungswegen, im ganzen Digestionstractus, in den unteren Partien des Harn- und Geschlechtsapparates, im äusseren Ohr, im Auge, kurzum überall da, wo die äussere Atmosphäre ungehindert Zutritt hat. Die intacte Haut aber, sowie die normale Schleimhaut lassen die Bakterien nicht in die Tiefe dringen, und wenn sie auch auf der Oberfläche sich vermehren und Gifte bilden, wie es z. B. die Fäulnissbakterien im Darm doch sicherlich thun, so kommen diese Gifte bei normalem Zustande der Schleimhaut entweder gar nicht oder doch nicht als solche zur Resorption. Erst eine Läsion der Haut oder Schleimhaut ermöglicht das Eindringen der Bakterien in's eigentliche Körperinnere, das normalerweise stets keimfrei ist, und damit die Infection. Doch auch das Eindringen der Bakterien in's Körperinnere ist noch lange nicht gleichbedeutend mit Infection. Auch wenn eine Läsion gesetzt ist und wenn Bakterien in Körpergewebe eingedrungen sind, kann die Krankheit noch ausbleiben. Die Bakterien können von Körperzellen aufgenommen und zerstört werden (Phagocytose) oder der keimtödtenden Kraft, die das Blut und die Gewebssäfte oft besitzen, unterliegen; sie können aber auch frei, gewissermaassen unthätig, liegen bleiben, bis sie untergehen oder vielleicht später einmal die Krankheit erzeugen. So kann, wie durch eine gelegentliche Beobachtung von Vaillard ganz sicher gestellt ist, infectiöses Tetanusmaterial in ein Glied hineingelangen, dort ohne Effect liegen bleiben, und wenn später einmal eine Contusion oder eine sonstige Beschädigung des Gliedes statt hat, dann kann lange nachher der Starrkrampf ausbrechen. Um ein ähnliches

Latenzstadium handelt es sich wohl auch bei den neuerdings gemachten Befunden von Tuberkelbacillen in den Lymphdrüsen anscheinend gesunder Individuen. Es führt also nicht jedes Eindringen von Bakterien in den Körper zur Infection, vielmehr müssen, damit eine Infection zu Stande kommt, eine ganze Reihe von Umständen zusammentreffen. Von solchen Umständen, die theils das inficirende Material, theils das inficirte Individuum berühren, sind uns bisher folgende bekannt:

a) **Die Virulenz des Infectionserregers.** Die Virulenz der Bakterien ist eine wechselnde. Der Giftigkeitsgrad, den eine aus dem Krankheitsherd gezüchtete Bakteriencultur besitzt, nimmt dauernd ab, bei den einen Bakterien schneller (so bei den Diphtheriebacillen, am schnellsten bei den Pneumokokken), bei anderen langsamer (eine Milzbrandcultur z. B. bleibt Wochen lang, eine Tetanuscultur viele Monate giftig; eine Tuberkelbacillencultur ist bei genügender Ueberimpfung nach Jahren noch infectionsfähig). Dem Sinken der Virulenz geht häufig ein Abnehmen der Wachsthumsenergie parallel; nicht immer; von den Diphtheriebacillen z. B. wird angegeben, dass sie sich auf künstlichen Nährböden um so üppiger entwickeln, je mehr ihre Virulenz abnimmt. Die verschieden starke Virulenz der Bakterien kann darum auch nicht durch die verschieden starke Wachsthumsenergie bedingt sein. Vielmehr müssen wir die Virulenz mit der Fähigkeit der Giftbildung in Zusammenhang bringen: das virulentere Bakterium erzeugt ein stärkeres Gift oder eine grössere Menge desselben, als das schwächer virulente. Das Abnehmen der Virulenz in der künstlichen Cultur wird bei vielen Bakterien aufgehalten durch häufige Uebertragung auf einen frischen Nährboden; es dürfte danach in irgend einer Weise mit einer Erschöpfung des Nährbodens, einem Mangel an geeignetem Nährmaterial, einem Anhäufen von hemmenden Stoffwechselproducten zusammenhängen. Eine derartige Deutung legt auch die besonders starke Virulenzabnahme nahe, die man in traubenzuckerhaltigen Nährlösungen oft beobachtet; die

Gährung scheint den Boden in einer für die Giftbildung ungünstigen Weise zu beeinflussen. Künstliche Mittel zur Verminderung der Virulenz einer Cultur sind die Wärme (cfr. S. 40), das Licht, die Electricität, sowie vielfache chemische Einwirkungen (z. B. JCl_3 bei Diphtherie und Tetanus).

Eine abgeschwächte Virulenz wird am besten wieder verstärkt durch die Passage der Bakterien durch den empfänglichen Thierkörper. Gerade das Umgekehrte, die Herabsetzung der Virulenz, vermag man zu erzielen, indem man die Mikroben durch relativ unempfängliche Organismen schickt. So schwächte Pasteur den Schweinerothlaufbacillus dadurch ab, dass er ihn durch mehrere Generationen auf Kaninchen überimpfte; ähnlich verschaffte er sich das mitigirte Hundswuthcontagium durch fortgesetzte Ueberimpfung auf Affen.

Je virulenter ein Bakterium ist, desto leichter führt es zur Infection und desto schwerer verläuft diese. Mit einer geringen Menge einer Pneumokokkencultur, die vor etwa 1 bis 2 Tagen aus einer pneumonisch infiltrirten Lunge angelegt ist, tödtet man ein Kaninchen mit Sicherheit unter dem Bilde der Septicämie in 24—48 Stunden. Mit einer völlig gleichgrossen Menge derselben Cultur erzielt man 2—3 Tage später nur eine local verlaufende Eiterung, die nach Entleerung des Abscesses zur Heilung oder sehr langsam und schleichend, jedenfalls ohne Septicämie, zum Tode führt. Und noch einmal 2—3 Tage später bleibt die in ganz gleicher Weise mit derselben Cultur vorgenommene Impfung resultatlos: die Virulenz ist jetzt ganz geschwunden und eine Infection hat nicht mehr statt. Wenn in diesem Falle der Grund der verringerten und fehlenden Virulenz im Alter der Cultur liegt, so bleibt derselbe in anderen Fällen vollständig verborgen. So finden sich in ein und derselben Membran in einem Falle von Diphtherie höchst virulente Diphtheriebacillen und neben ihnen andere ohne jede Virulenz, die darum als Pseudodiphtheriebacillen bezeichnet werden; die Uebertragung jener vermag die Diphtherie weiter zu verbreiten, die ungiftigen Bacillen dagegen können die Krankheit nicht weiterübertragen.

Schliesslich sei noch ein Beispiel aus der menschlichen Pathologie für die Beziehungen zwischen Virulenz und Infection angeführt. Zur Acquirirung einer Pneumonie bedarf es häufig einer Gelegenheitsursache, einer Läsion der Lungen, die meist wohl durch die Erkältung gesetzt wird. Von einem Pneumonischen aber kann die Krankheit direct durch den Auswurf auf andere Individuen übertragen werden. Es sind Fälle von Hausepidemien an Pneumonie beschrieben worden, die kaum eine andere Erklärung zulassen, als dass die Bakterien beim ersterkrankten Individuum normalerweise in den oberen Luftwegen vorhanden waren, von dort in das, Dank der Erkältung, in seiner Widerstandskraft geschwächte Lungengewebe ihren Einzug gehalten und hier eine Entzündung entfacht haben. Die Bakterien aber, welche aus einem Krankheitsherd stammen, sind virulenter als jene, die auf normaler Haut und Schleimhaut sich aufhielten. Die Virulenz der Erreger, die die Intensität der Erkrankung bedingt, nimmt selbst wieder mit der Schwere des Krankheitsprocesses zu; dies gilt während des Höhestadiums der Infection für alle Bakterien; mit der abnehmenden Erkrankung freilich, wenn die Bakterien über eine gewisse Zeit hinaus in dem jetzt immun werdenden Organismus verweilen, sinkt in der Regel auch ihre Virulenz. Um auf unser Beispiel, die Pneumonie zurückzukommen, heisst dies: die Pneumokokken, die aus der pneumonischen Lunge des Ersterkrankten stammen, können jetzt vermöge ihrer grösseren Virulenz auch ohne Zuhilfenahme prädisponirender Momente ein zweites und drittes Individuum inficiren.

Ein eclatantes Beispiel für das Schwanken der Virulenz der Mikroorganismen innerhalb des lebenden Organismus bieten auch die eitererregenden Strepto- und Staphylokokken. Wir finden dieselben bei allen möglichen entzündlichen und eitrigen Processen vom einfachen Panaritium bis hinauf zur schwersten Sepsis oder Pyämie. Ihre morphologischen Eigenschaften sind dabei immer dieselben. Ein Unterschied macht sich nur bemerkbar im Thierexperiment. Die aus unschuldigen Affec-

tionen gewonnenen Kokken erweisen sich wenig oder gar nicht virulent, während die Abkömmlinge der schweren Infectionen die deletärsten Wirkungen bei den Versuchsthieren hervorrufen.

b) **Menge und Reinheit des infectiösen Materials.** Um eine Infection im Thierexperiment zu erzielen, ist stets eine bestimmte Menge der Cultur nöthig, die bei den verschiedenen Bakterien und den einzelnen Thierarten verschieden, für dieselbe Thier- und Bakterienart aber nahezu constant ist. Geht man unter diese Bakterienmenge herunter, so bleibt die Infection aus. Am evidentesten ist dieses Verhalten bei den rein toxischen Bakterien. Wenn von einer Tetanusbouilloncultur von bestimmter Giftigkeit 0,5 ccm nöthig sind, um ein Kaninchen zu tödten, so rufen 0,3 ccm vielleicht noch vorübergehende Steifheit hervor und die Einverleibung von 0,1 ccm bleibt ganz ohne Resultat; und wenn von einer anderen Cultur noch 0,00001 ccm eine weisse Maus tödten, so erzeugen 0,000005 ccm vielleicht vorübergehenden leichten Tetanus, 0,000001 ccm aber keine Krankheit mehr. Es brauchen nun in diesem Falle die mehr oder weniger zahlreichen Bakterien keine Rolle zu spielen, sondern es könnte die grössere Gabe tödten, weil mit den zahlreicheren Bakterien auch eine grössere Giftmenge fertig eingeführt wird; die geringere Giftdosis aber, welche die geringere Bakterienmenge mit sich führt, würde noch vertragen. Allein auch bei den infectiösen Bakterien bedarf es zur Infection stets einer gewissen Menge des inficirenden Materials. Für den Hund sind starkvirulente Pneumokokken bei subcutaner Einverleibung in hohem Maasse infectiös; sie vermehren sich sehr lebhaft und führen unter ausgebreiteter Entzündung im Unterhautgewebe, jedoch ohne Septicämie, den Tod herbei. Man kann bei genügender Virulenz der Cultur grosse Hunde bereits mit 0,5 ccm der Pneumokokkencultur tödten; es liegt hierbei eine echte Infection vor, von einer rein toxischen Wirkung kann keine Rede sein; 0,1—0,3 ccm der gleichen Cultur dagegen führen beim Hunde nicht zur Erkrankung. Fraglicher ist der Werth der Menge des inficirten Materials

bei denjenigen Bakterien, die zur Septicämie führen. Wenn man Pneumokokken, die beim Kaninchen sehr leicht tödtliche Septicämie veranlassen, in starker Verdünnung diesen Thieren in die Blutbahn einführt, so erfolgt keine Infection. Dagegen soll nach einigen Autoren bei der Mäusesepticämie der weissen Mäuse und dem Milzbrand der Meerschweinchen ein einzelner Bacillus genügen — die ausreichende Virulenz der Ausgangscultur natürlich vorausgesetzt — um die Infection hervorzurufen; es erscheint dies aber fraglich, erwiesen ist jedenfalls, dass der vereinzelte Bacill auch in diesen beiden Fällen nicht inficiren muss und dass selbst von den virulentesten Milzbrandbakterien das Meerschweinchen einen oder zwei, ja bis 10 Exemplare ohne sichtbar zu erkranken, vertragen kann. Dass die Menge des inficirenden Materials auch bei diesen mit besonderer Virulenz begabten Bakterien von Bedeutung ist, erweist schon die experimentell sichergestellte Thatsache, dass je grösser die Zahl der eingeführten Bakterien ist, um so rascher der Tod der Thiere eintritt.

Was die Reinheit des inficirten Materials anlangt, so kommt hier vor allem die Mischinfection, d. h. die Infection mit einem Bakteriengemisch, in Frage. Bei einer Reihe menschlicher Krankheiten finden sich fast stets mehrere Bakterienarten in dem Krankheitsherde, so bei der Diphtherie neben den Diphtheriebacillen die Streptokokken, bei der vorgeschrittenen Tuberculose neben den Tuberkelbacillen die Eiterungserreger. Es kann die eine Bakterienart der anderen das Eindringen und Wuchern erleichtern, deren Virulenz durch die Symbiose steigern; mit anderen Worten, die Infection mit der einen Bakterienart wird durch die andere ermöglicht. Abgeschwächte eitererregende Kokken können durch gleichzeitiges Einführen von Bakterium coli, von Proteus, selbst von Saprophyten, wie Prodigiosus oder Heubacillus, wieder virulent gemacht werden. Streptokokken sollen die Giftigkeit schwacher Diphtheriebacillen bei gleichzeitiger Injection auf Meerschweinchen wieder herstellen. Die Erreger des Typhus und der Cholera erlangen ihre Infectiosität wieder, sobald man sie

mit Streptokokken, Coli commune oder mit Stoffwechselproducten des Proteus vermischt dem Thiere einführt. Tetanusbacillen oder -sporen können für sich allein, ohne ihr Gift, wie experimentell von Vaillard sichergestellt ist, nicht zur Erkrankung führen; bringt man mit ihnen andere, an sich indifferente Bakterienarten ein (wie dies auch bei der natürlichen Infection durch Erde und Holzsplitter geschieht), so kommt es zum Auskeimen, zur Giftbildung, und damit zum Tetanus. Für andere Anaeroben scheinen ähnliche Verhältnisse obzuwalten; wenigstens ist man in der Lage, bei Impfung mit malignem Oedem und Rauschbrand die Infection durch Combination mit Eiterkokken, Proteus, Prodigiosus oder deren Stoffwechselproducte ganz erheblich zu begünstigen.

Bei solcher Mischinfection kann das Krankheitsbild, der Infect, ein gemischtes, aus den Wirkungen der verschiedenen Bakterienarten zusammengesetzt sein; so sind im Bild der septischen Diphtherie die eigentlich septischen Symptome wohl auf die Streptokokken, das intermittirende Fieber der Phthisiker wohl auf die Eiterkokken zurückzuführen. In anderen Fällen aber braucht bloss der Effect der einen specifischen Bakterienart im Krankheitsbilde sich auszusprechen (so beim Tetanus), die Rolle der zweiten ist mit der Ermöglichung der Infection ausgespielt. Schliesslich ist es auch möglich, dass, wie Nencki gezeigt hat, zwei Mikroben durch ihre Einwirkung auf das Nährsubstrat ein ganz neues Product bilden, welches keine der beiden Bakterienarten für sich allein zu bilden vermochte. Auch der für die Bedeutung der Mischinfection so characteristischen Beobachtung Nencki's sei gedacht, dass „sterile Traubenzuckerlösungen mit zwei bestimmten Spaltpilzen gleichzeitig inficirt, viel rascher und energischer zersetzt wurden, als wie durch jeden der beiden Spaltpilze allein."

c) **Die Infectionspforte.** Natürliche Infectionspforten bilden alle die oben erwähnten Stellen, die mit der Aussenwelt in Zusammenhang stehen (S. 22). Die hauptsächlichsten Infectionskeime nehmen wir mit der Athemluft und mit

der Nahrung oder durch die Haut auf. Die intacte Haut bildet eine unüberwindliche Schranke, die nur durch festes Einreiben von Bakterien in einer Salbengrundlage überwunden wird. Man vermag auf diese Weise durch Einreiben von Staphylokokken Furunkel, von Milzbrand- oder Rotzbacillen Allgemeininfection zu erzeugen. Wird jedoch eine Continuitätstrennung der Haut gesetzt, dann werden die Chancen für die Invasion der Bakterien viel günstigere. Oberflächliche, cutane Ritzungen genügen, um dem Milzbrand und den Septicämiebakterien überhaupt den Eintritt in den Organismus zu ermöglichen. Tiefere subcutane Wunden sind gefährlicher, weil die lockeren Gewebe die Resorption in viel stärkerem Maasse gestatten. Zerklüftete, buchtige Verletzungen, bei denen der Sauerstoff der Luft nicht ungehindert Zutritt hat, begünstigen das Aufkommen der Anaeroben, besonders des Tetanus. Die Abwesenheit von Sauerstoff scheint übrigens auch für die gemeinen Eitererreger ein begünstigendes Moment zu bilden. Frische Wunden resorbiren Mikroorganismen durch die eröffneten Blutgefässe ausserordentlich rasch; bereits nach 30 bis 40 Minuten finden sich die auf eine frische Wunde gebrachten Bakterien, selbst Saprophyten, in den inneren Organen. Bei alten eiternden Wunden dagegen findet eine Resorption von Mikroorganismen nur in ganz beschränktem Maasse statt.

Auch die Schleimhäute erweisen sich in unversehrtem Zustande als nicht besonders geeignet für Bakterieninfectionen. Wird jedoch eine Continuitätstrennung der Epitheldecke gesetzt, dann ist den aufgebrachten Keimen die Möglichkeit des Eindringens und der Resorption sofort gegeben. Ausnahmen für die eben aufgestellte Regel bilden einzelne Schleimhäute bestimmten Mikroorganismen gegenüber. Die normale Conjunctiva beispielsweise ist empfänglich für den Gonococcus, weiter für den Bacillus der Darmdiphtherie des Kaninchens. Auf der Harnröhrenschleimhaut kommt gleichfalls nur der Erreger der Gonorrhoe fort. Im Munde gedeihen nach Untersuchungen von Sanarelli nur zwei Mikroorganismen ordentlich: der Diplococcus der Pneumonie und

der Bacillus der Diphtherie. Die Tonsillen allerdings mit ihrer stark zerklüfteten Oberfläche und mit ihrem reich entwickelten lymphatischen Bau theilen den Zustand des Geschütztseins mit der übrigen Mundschleimhaut nicht, sondern stellen im Gegentheil häufige Eingangspforten für zahlreiche Infectionen dar.

Der Magensaft mit seinem Salzsäuregehalt wirkt wohl desinficirend, bakterienvernichtend, allein diese Magensalzsäurebarriere ist entschieden eine Zeit lang erheblich überschätzt worden. Die Dauerformen, die Sporen, werden durch den Magensaft gar nicht beeinflusst, ebensowenig die resistenten Tuberkelbacillen. Und selbst weniger widerstandsfähige Keime passiren, besonders bei starker Flüssigkeitsaufnahme, so rasch den Pylorus, dass der Magensaft gar nicht lange genug einwirken konnte, um sie abzutödten.

Die Schleimhaut des Darmes ist viel eher zu Infectionen disponirt. Die Ursache hierfür darf ebenso, wie bei den Mandeln, in dem Reichthum an Drüsen, an lymphatischen Elementen und Resorptionsapparaten überhaupt gesucht werden.

Durch die Schleimhaut der Luftwege werden unter Umständen Bakterien resorbirt, die dann in den bronchialen Lymphdrüsen zurückgehalten werden. Nur so sind die nicht seltenen Befunde von Tuberculose dieser Drüsen bei vollständiger Unversehrtheit der Lungen selbst zu erklären.

Die uterine Schleimhaut ist, wie leicht begreiflich, bei Geburten und wohl auch während der Menstruation für die Aufnahme von Infectionserregern sehr geeignet.

Für das Thierexperiment kommen besonders häufig in Betracht die subcutane, die intravenöse und die intraperitoneale Injection. Andere Impfmethoden, die cutane, die intraoculare, die intracranielle (subdurale) etc. werden seltener und nur zu besonderen Zwecken in Anwendung gezogen. Es wirkt nun im Thierexperiment eine gleiche Culturmenge bei demselben Thiere sehr verschieden je nach dem Orte der Einverleibung. Die Pneumokokkenmenge, die subcutan gegeben

den Hund tödten würde, wird bei intraabdominaler Darreichung noch ohne Störung vertragen. Umgekehrt wirken z.B. Cholerabacillen beim Meerschweinchen von der Peritonealhöhle aus weit stärker, als bei subcutaner Einverleibung. Rinder ertragen anstandslos Rauschbrandbacillen, die ihnen intravenös zugeführt werden, während dasselbe Material, subcutan applicirt, unweigerlich die Krankheit hervorruft. In ähnlicher Weise ist es für das Zustandekommen einer Infection auch in der menschlichen Pathologie von Bedeutung, wo die Bakterien in den Körper hineingelangen. So dürfte die Cholerainfection für gewöhnlich nur vom Darm aus, die pneumonische nur von den oberen Luftwegen aus erfolgen können; wenigstens ist die subcutane Injection nicht zu grosser Mengen von Cholerabacillen oder Pneumokokken für den Menschen nachgewiesenermaassen ohne schädliche Folgen.

d) **Die Empfänglichkeit des inficirten Organismus (Disposition).** Die Empfänglichkeit verschiedener Thierarten für eine Infectionskrankheit ist eine verschieden grosse. Für den Tetanus z. B. ist das Meerschweinchen und die weisse Maus hochempfänglich, das Kaninchen weit weniger, das Huhn aber so wenig, dass es überhaupt nur sehr schwer gelingt, bei ihm Tetanus zu erzeugen. Für keine Bakterienart überhaupt sind alle Thiere gleich empfänglich; auch gegenüber dem für Rindvieh, für Mäuse und Meerschweinchen so infectiösen Milzbrand sind Ratten, Hunde und Vögel fast gar nicht empfänglich; Kaltblüter ertragen die pathogenen Mikroorganismen fast durchgehends ohne Schaden.

Auch bei ein und derselben Thierspecies finden sich Empfänglichkeitsunterschiede gegenüber derselben Bakterienart. So erkranken Feldmäuse an Rotz, weisse Mäuse aber nicht. Aeltere Thiere sind im allgemeinen weniger leicht zu inficiren, d. h. weniger empfänglich, als junge Thiere. Wir bezeichnen die angeborene Empfänglichkeit als natürliche Disposition. Diese Disposition ist nun selbst bei demselben Thiere keine constante Grösse, sie kann verstärkt und ver-

mindert werden. So werden durch längeres Hungern, starke Anstrengungen und ähnliche Einwirkungen unempfängliche Thiere für manche Krankheiten vorübergehend empfänglich gemacht. Eine derartige temporäre Disposition ist z. B. beim Frosch für Milzbrand durch Erwärmen, beim Huhn für dieselbe Krankheit durch Abkühlung, bei Tauben durch Hungern oder länger dauernde Wasserentziehung und bei weissen Mäusen für Rotz durch Erzeugung eines Phloridzindiabetes zu erzielen; in gleicher Weise schaffen Alkohol oder Vergiftungen mit verschiedenen, namentlich blutkörperchenzerstörenden Giften vorübergehend besondere Empfänglichkeit; auch die Disposition, die Diabetiker manchen Infectionen (Eiterung, Gangrän, Tuberculose) gegenüber an den Tag legen, mag hier erwähnt werden. Ebenso soll eine temporäre Disposition nach der bekannten Pettenkofer-schen Theorie durch tellurische (Grundwasserstand) und zeitliche Einflüsse (Sommerhitze) gegeben sein, wenn eine Choleraepidemie zu Stande kommt.

Neben der allgemeinen Disposition kann entsprechend der wechselnden Empfänglichkeit der verschiedenen Gewebe des Körpers noch eine locale Disposition unterschieden werden. Hermann hat sich der Mühe unterzogen, eine Empfänglichkeitsscala für den Staphylokokkus festzustellen. Am meisten disponirt erwies sich die vordere Augenkammer, es folgte der Circulationsapparat des Kaninchens, das Unterhautzellgewebe des Hundes, dann Pleura, Hirnhäute, subcutanes Gewebe, Peritoneum wieder des Kaninchens.

Was den Grad der Disposition oder Empfänglichkeit eines Körpers für eine Bakterienart eigentlich ausmacht, darüber wissen wir noch wenig. Das Wort „Disposition“ gilt uns nur als Ausdruck für das Maass der Widerstände, die der Körper einer Infection entgegensetzt. Welcher Art dieselben sind, darauf wird im folgenden Capitel bei Besprechung der Immunität ausführlich zurückzukommen sein.

Ein gewisses Maass von Widerstandskräften gegen Infectionen muss übrigens in jedem thierischen Gewebe vorhan-

den sein; wenigstens scheint es eine absolute Empfänglichkeit nicht zu geben. Die Waffen der Bakterien gegen diese Widerstände sind höchst wahrscheinlich ihre Gifte; dadurch wird die Bedeutung der Virulenz und der Menge der eingeführten Infectionserreger verständlich. Andererseits müssen wir annehmen, dass die genannten Eingriffe, welche die Empfänglichkeit zu steigern im Stande sind (Inanition, Ueberanstrengung, Abkühlung und Ueberhitzung, Anämie, Glykämie u. a.), diese Widerstände des Organismus schwächen.

Was die Empfänglichkeit des Menschen für Bakterienerkrankungen anlangt, so ist diese für die meisten Infectionskrankheiten, für die Eiterungen, die Pneumonie, die Cholera, den Typhus und selbst die Tuberculose eine verhältnissmässig geringe; nur für die Influenza, für den Scharlach und besonders für die Masern müssen wir eine grössere Empfänglichkeit beim Menschen annehmen. Bei dem fortwährenden Contact mit infectionstüchtigen Bakterien, in dem der Mensch sich dauernd befindet, müssten Infectionen weit häufiger sein, als sie es wirklich sind, wäre die Disposition des Menschen für Bakterienkrankheiten nicht im ganzen eine wenig ausgesprochene. Im allgemeinen ist die Widerstandskraft unserer Gewebe gegen Bakterien eine so grosse, dass es zur Infection noch irgend einer besonderen Gelegenheitsursache, die jene Widerstandskraft schwächt, mit anderen Worten eines disponirenden Momentes bedarf. Bekannt sind als solche ätiologische Momente von Alters her Erkältung, Trauma, Gemüthsbewegung und Ueberanstrengung (Contusionspneumonie, traumatische Phthise, Typhus nach Kummer und Sorgen u. a. m.). Oder aber es müssen die Bacillen in besonders reichlicher Menge oder in verstärkter Virulenz in den Körper eindringen, wie dies bei directer Contagion, besonders zur Zeit von Epidemien, wo die Bakterien vielleicht schon mehrmals die Passage durch den Körper vollendet haben, der Fall ist.

Zum Schluss sei erwähnt, dass die Infection selbst zum disponirenden Moment für eine zweite spätere Infection werden

kann. Man spricht, wenn eine Bakterienart in einem Körper wuchert, in dem eine andere Bakterienkrankheit sich bereits abspielt, von einer Secundärinfection. Ein Beispiel bieten einzelne Formen von Pneumonie bei Typhus; der Typhöse fällt der pneumonischen Infection anheim, weil seine Gewebe unter dem Einflusse des Typhusgiftes an Widerstandskraft verloren haben. Derartige Secundärinfectionen spielen bei den menschlichen Infectionskrankheiten eine sehr grosse Rolle. Die Mundaffectionen, Otitiden, Bronchopneumonien, Cystitiden, die eitrigen, selbst pyämischen Processe, die so häufig die erste Krankheit compliciren, sind meistens nur eine Zweitinfection, welche auf die ursprüngliche Affection sich aufpfropft. Ein Theil dieser Complicationen stellt freilich keine echte Secundärinfection, sondern nur eine secundäre Localisation des ursprünglichen Krankheitserregers dar: so giebt es Pneumonien bei Typhus, bedingt durch die Typhusbacillen, und Otitiden Pneumonischer, bedingt durch Pneumokokken u. dergl. m.

Endemisches und epidemisches Auftreten von Infectionskrankheiten. Die meisten Infectionskrankheiten befallen den Menschen in wechselnder Häufigkeit; wir sprechen von sporadischem Auftreten einer Krankheit, wenn nur sehr vereinzelte Fälle derselben sich zeigen, von endemischer Verbreitung, wenn eine grössere Zahl von Erkrankungen dauernd vorhanden ist. Masern, Scharlach, Diphtherie und Tuberculose z. B. sind in der mitteleuropäischen Bevölkerung endemisch, während Cerebrospinalmeningitis, Mumps u. a. nur sporadisch auftreten. Asiatische Cholera herrscht endemisch in Ostindien.

Unter besonderen Umständen kann jede Infectionskrankheit eine ausserordentliche Verbreitung gewinnen, indem sie einen weit grösseren Theil der Bevölkerung befällt, als vorher, oder indem sie die Grenzen ihres bisherigen Verbreitungsbezirks überschreitet und benachbarte Länder überzieht. Wir sprechen von Epidemien von Typhus und Diphtherie, wenn in einem bestimmten Bezirk die normale Zahl der sonst im

Durchschnitt dort vorkommenden Erkrankungsfälle um ein bedeutendes überschritten wird. Die Cholera verlässt in gewissen Zwischenräumen ihre indische Heimath, um in grossen Epidemien (Pandemien) fast die ganze bewohnte Erde zu überziehen. Die gesetzmässigen Ursachen, nach welchen Auftreten und Erlöschen der Volksseuchen sich regelt, sind namentlich von Pettenkofer und Koch zum Gegenstand der Forschung gemacht worden. Zum grossen Theil lässt sich die epidemische Verbreitung der Infectionskrankheiten aus denselben Gesichtspunkten erklären, welche für die vereinzelte Infection maassgebend sind; nur sind für jede Epidemie die besonderen biologischen Verhältnisse der Erreger sowie die verschiedene Disposition der Menschen besonders zu studiren. So erklären sich die Influenza-Pandemien leicht aus der Thatsache, dass einerseits die Bacillen im Sputum der Erkrankten enthalten sind und mit diesem durch die Luft übertragen werden, andererseits die Empfänglichkeit des Menschen für diese Infection eine überaus grosse ist. Für das Verständniss der Choleraepidemien ist es wesentlich, zu wissen, dass die Bacillen an den Dejectionen haften, dass sie mit diesen häufig auf Wäsche, Kleidung, beschmutzte Nahrungsmittel etc. gelangen, dass sie von Insecten verschleppt, mit verunreinigten Waaren verschickt werden können u. s. w. Auf diese Weise kann eine Ausbreitung der Krankheit von Fall zu Fall in fortlaufender Kette vor sich gehen. Eine explosive Verbreitung der Krankheit, ein gleichzeitiges Erkranken grosser Theile einer Bevölkerung, erfolgt durch eine gleichmässige Aussaat des Infectionsstoffes über einen grösseren Bezirk, eine ganze Stadt. Eine solche kann nur durch die Luft, den Boden oder das Wasser, die allen gemeinsam sind und auf die ganze Einwohnerschaft einer Stadt zu gleicher Zeit und in gleicher Weise wirken können, vermittelt werden. In dieser Beziehung ist der von Koch für die letzten Choleraepidemien zwingend geführte Nachweis von ganz besonderer Bedeutung, dass die Choleradejectionen durch die ersten, noch nicht zur Anzeige ge-

kommenen Fälle in die Kanalisation, durch die auf den Strömen verkehrende Bevölkerung (Flussschiffer) in die öffentlichen Wasserläufe und von beiden aus häufig auch in die Wasserleitungen gelangen; mit dem verseuchten Trinkwasser kann dann eine ganze Bevölkerung gleichzeitig sich inficiren und dadurch eine Choleraexplosion erfolgen.

Neben diesen specielleren Ursachen behalten natürlich die socialen Verhältnisse als allgemeine Ursache der Epidemien ihre Bedeutung. Ein schlechter Ernährungszustand ganzer Bevölkerungsklassen, das Fehlen von Luft und Licht in den Wohnungen, Alkoholmissbrauch u. s. w. müssen naturgemäss die Disposition für die Infection in gleicher Weise erhöhen, wie Unreinlichkeit und dichtes Beieinanderwohnen die Möglichkeit der Ansteckung vervielfältigen. Die Krankheitskeime werden ferner um so leichter haften und wuchern, je mehr Schmutz- und Abfallstoffe die Nähe der menschlichen Wohnungen verunreinigen. In diesem Sinne ist die Vergiftung des Bodens eine wesentliche Ursache und die Assanirung desselben durch Wasserleitung und Kanalisation eine fruchtbare Prophylaxe der Infectionskrankheiten. Auch dass die warme Jahreszeit das Wachsthum und die Virulenz der Krankheitserreger begünstigt, andererseits mit ihren vielfachen der Hitze und dem Durst entspringenden Verdauungsstörungen die Disposition der Bevölkerung steigert, mag als weiterer Gesichtspunkt für die Erklärung der Epidemien verzeichnet werden. So vermögen wir bereits eine Reihe von Factoren zu verfolgen, die über das früher durchaus räthselhafte Entstehen von Volksseuchen Licht verbreiten; andererseits muss aber hervorgehoben werden, dass noch vieles in den ätiologischen Verhältnissen der Epidemien dunkel ist und erst weitere Forschung volle Klärung dieser Fragen bringen soll.

Heredität von Infectionskrankheiten. Eine Uebertragung chronischer, zur Zeit der Zeugung bestehender Infectionskrankheiten von Vater oder Mutter auf das Kind, kann als directe Infection der Sperma- oder Eizelle gedacht werden. Wie weit eine solche thatsächlich vorkommt, darauf

werden wir bei Besprechung der Heredität der Tuberculose und der Syphilis zurückkommen. Eine zweite Möglichkeit ist, dass die Disposition für eine bestimmte Infection von den Eltern auf das Kind vererbt wird; auch diesen Gesichtspunkt erörtern wir besser im Capitel über die Tuberculose, für welche allein er wesentlich in Betracht kommt.

Die intrauterine Infection des Fötus während acuter Infectionskrankheit der Mutter ist wiederholt beobachtet worden: es liegen ein paar Fälle vor, in denen Kinder ein Pockenexanthem oder eine Pneumonie mit zur Welt gebracht haben. Nach dem Resultat zahlreicher experimenteller Untersuchungen über diese Frage — durch Infection trächtiger Thiere — darf angenommen werden, dass die gesunde Placenta ein dichtes Filter darstellt, welches nur gelöst im Blute der Mutter kreisende Gifte, niemals Bakterien passiren lässt. Lebende Krankheitskeime können nur dann auf die Frucht übergehen, wenn eine Läsion der Placenta durch kleine Blutungen oder auf anderem Wege erfolgt.

Häufiger als die intrauterine ist die Infection intra partum, für welche die Blennorrhoe der Neugeborenen ein geläufiges Beispiel giebt.

III. Immunität, Immunisirung und Heilung.

Immunität ist die Unempfänglichkeit für eine Infectionskrankheit, die geringere Neigung eines Organismus oder die vollständige Unmöglichkeit, von dieser Krankheit befallen zu werden. Dieselbe kommt angeboren bei Thier und Mensch als natürliche Immunität vor. Unsere Hausthiere erkranken nie an den beim Menschen so verbreiteten acuten Exanthemen, die Vögel zeigen unter natürlichen Verhältnissen niemals Milzbrand, der beim Rindvieh nicht selten vorkommt. In der heftigsten Choleraepidemie bleibt ein grosser

Theil der Menschen von der Krankheit verschont, darunter nachweislich auch solche, die unter ganz unhygienischen Verhältnissen und ohne jede besonderen Vorsichtsmaassregeln gelebt haben und deren Umgebung ohne Ausnahme erkrankt ist. In allen drei Fällen liegt von Natur ein Schutz gegen die betreffende Krankheit vor, die Individuen besitzen eine angeborene, natürliche Immunität, d. h. die Infectionserreger, die in ihren Organismus hineingelangt sind, vermögen bei ihnen nicht die specifischen Krankheitserscheinungen hervorzurufen, die sie in anderen nicht-immunen Organismen erzeugen.

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um ein Geschütztsein gegen die lebenden Infectionserreger selbst, die in dem betreffenden Thierkörper sich nicht zu entwickeln vermögen. Viel seltener ist als Grundlage der natürlichen Immunität Unempfänglichkeit des Organismus gegen bakterielle (S. 13) oder ähnliche Gifte (Schlangengift, Ricin, Abrin) zu constatiren. Als Beispiele dieser sog. natürlichen Giftimmunität seien die ziemlich hohe Immunität des Huhns gegen das Tetanusgift, die der Ratte gegen das Diphtherietoxin und die des Schweins gegen Schlangengift angeführt. Auch bei der ausgesprochensten Giftimmunität übrigens kommt der Vernichtung der das Gift bereitenden Mikroorganismen doch eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu.

Neben der natürlichen steht die erworbene Immunität. Eine Reihe von Infectionskrankheiten befällt den Menschen nur einmal, eine Erscheinung, die beim Scharlach, bei Masern und Pocken am ausgesprochensten ist, aber auch bei der Cholera, bei Typhus u. a. m. noch deutlich sich erkennen lässt. Das Ueberstehen der Krankheit hat hier die Immunität, den Zustand des Geschütztseins gegen diese selbe Erkrankung, hinterlassen.

An diesen natürlichen Vorgang lehnen sich alle Bestrebungen an, eine künstliche Immunität durch activen Eingriff zu erzeugen. Den Act, durch den wir dieses Ziel zu erreichen suchen, nennt man Immunisirung oder Impfung;

die erzielte Immunität selbst, der Krankheitsschutz, wird auch als Impfschutz bezeichnet.

Die älteste **Immunisirungsmethode** stellt die Pockenimpfung dar. Das Ueberstehen der leichten Vaccinekrankheit schützt gegen die schwere Variolainfection. Der ursächliche Erreger der Pocken ist uns nicht bekannt; aus allem aber, was wir sonst über Immunität und Immunisirung wissen, lässt sich abstrahiren, dass der Erreger der Kuhpocken mit dem der Variola identisch ist und eine abgeschwächte Form des letzteren darstellt, eine Ansicht, die auch experimentell, besonders durch die Versuche von Fischer (Karlsruhe), begründet ist.

In der experimentellen Thierpathologie ist man jetzt im Stande, die Versuchsthiere gegen sehr viele, ja die meisten Infectionskrankheiten, deren Erreger wir kennen, zu immunisiren. Ihren Ausgang nehmen die Fortschritte auf diesem Gebiete von Pasteur's grundlegender Milzbrandimpfung. Pasteur schwächte die Milzbrandbacillen durch höhere Temperatur ab und stellte auf diese Weise 2 Vaccins dar. Vaccin I. (15—20 Tage bei 42—43°) schützte gegen Vaccin II. (10—12 Tage bei 42—43°) und die Vorbehandlung mit diesem schützte gegen den virulenten Milzbrand. Es handelt sich hierbei um einen der Kuhpockenimpfung ganz analogen Vorgang. Vaccin I. erzeugt eine leichteste Milzbranderkrankung, deren Ueberstehen den Organismus befähigt, die mittelschwere Infection mit Vaccin II. zu ertragen; diese wiederum schafft den Schutz gegen die schwerste Form, gegen den echten Milzbrand. Das Wichtige und Neue an dieser Immunisirungsmethode ist die Ausnutzung der Wärme zur Abschwächung der Krankheitserreger. Was bei der Kuhpockenimpfung die Passage durch den Körper der Kuh leistet, die Verminderung der Virulenz des Krankheitsgiftes, erzielt hier die Wärme. Nachdem durch zahllose spätere Arbeiten die Möglichkeit der Immunisirung durch erwärmte Bakterienculturen auch für die verschiedensten anderen Infectionen erwiesen worden ist, lässt sich an der

Allgemeingültigkeit und Gesetzmässigkeit dieses Vorgangs nicht mehr zweifeln. Das fragliche Gesetz lässt sich etwa so ausdrücken: Oberhalb des Temperaturoptimum, d. h. derjenigen Temperatur, bei der ein Bakterium am üppigsten und am giftigsten wächst, zwischen diesem Optimum und derjenigen Temperatur, welche das Bakterium abtödtet, giebt es für jede Bakterienart eine Temperatur, in der sie wohl noch lebt, aber an Virulenz verliert. Diese Abschwächungstemperatur liegt für die meisten Bakterien etwa zwischen 40 und 70⁰. Je höher die Temperatur gewählt wird, je näher der Abtödtungstemperatur, desto schneller geht die Abschwächung vor sich; allein die neu erworbene Eigenschaft ist dann meistens keine constante, die Bakterien kehren in den nächsten Generationen bald wieder zu ihrer ursprünglichen Virulenz zurück. Eigentliche Vaccins, d. h. Bakterienarten, die constant in allen folgenden Tochterculturen abgeschwächt bleiben, erzielt man nur mit der möglichst niedrigen Temperatur; so werden die Milzbrandbacillen bei 55⁰ in 10 Minuten erheblich abgeschwächt, bei 42,6⁰ erst in 14—20 Tagen, doch nur die letzteren sind als Vaccins zu verwerthen. Wo es sich aber nur um die Herstellung einer Immunisirungflüssigkeit aus Bouilloncultur zu vorübergehendem Gebrauch handelt, nehmen wir die Abschwächungstemperatur so hoch wie möglich, zumal die Züchtung richtiger Vaccins bei den mehr parasitischen Arten, die in der Cultur spontan allmählich ihre Virulenz verlieren, bisher nicht geglückt ist. Die Einverleibung einer durch derartige Wärmegrade abgeschwächten lebenden Bakteriencultur immunisirt nun gegen die betreffende Bakterienkrankheit. Der Immunisirungsact setzt eine leichtere Erkrankung, deren Ueberstehen die Immunität schafft: deshalb ist der Eintritt der Immunität in diesem Falle niemals ein sofortiger, sondern erst nach Ablauf der gesetzten leichten Erkrankung zu constatiren; je nach dem Grade der Abschwächung und der Menge der eingeführten Bakterien, sowie nach der Art der Einführung

beträgt die Zeit bis zur vollendeten Immunisirung etwa 3—14 Tage.

Die Rolle der Wärme zur Abschwächung der für die Immunisirung zu verwendenden Cultur können eine ganze Reihe anderer Factoren übernehmen. So hat man mit Culturen immunisirt, durch die längere Zeit der electrische Strom hindurchgeleitet war, ferner mit Culturen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt waren, am häufigsten schliesslich mit Culturen, auf die chemische Körper (Antiseptica) eingewirkt hatten. Von der grossen Menge der hierher gehörigen Stoffe und Immunisirungsmethoden sei nur die Abschwächung von Milzbrandculturen durch Zusatz von Kaliumbichromat oder Carbolsäure, ferner die Immunisirung gegen die Diphtherie und den Tetanus mittelst Culturen, denen Jodtrichlorid zugesetzt ist, und die Immunisirung mittels Thymus-Bouillon-Culturen erwähnt, bei der die Zellstoffe der Thymusdrüse den abschwächenden Effect ausüben sollen.

Schliesslich besitzt auch der lebende Organismus unter Umständen die Fähigkeit, die Virulenz der Mikroorganismen herabzusetzen. Pasteur bewies dies zunächst für den Bacillus des Schweinerothlaufs, indem er ihn wiederholt durch den Körper der wenig empfänglichen Kaninchen sandte. Es werden nach dieser Methode zwei verschieden starke Vaccins gegen Schweinerothlauf hergestellt, die in Frankreich in grossem Maassstabe und mit Erfolg verwendet werden. Ebenso erzielte Pasteur eine starke Verminderung der Wirksamkeit des Hundswuthvirus durch fortgesetzte Uebertragung auf Affen. Die Kuhpocken stellen, wie oben bereits angedeutet, gleichfalls nichts anderes dar, als die abgeschwächte Modification der Menschenpocken, eine Abschwächung, die eben vermittelst der Passage durch den Rinderkörper erreicht worden ist.

Statt der abgeschwächten Krankheitserreger kann man auch eine zur Infection unzureichende Menge derselben einführen. Es ist vielfach gelungen durch starke Verdünnungen der unveränderten lebenden Culturen

Immunität zu erzeugen; die einverleibte minimale Menge der Mikroorganismen setzt nur eine leichte locale Erkrankung, in deren Gefolge dann ein gewisser Grad von Immunität hervortritt.

Einen wesentlichen Unterschied gegenüber den bisher besprochenen Immunisirungsmethoden zeigen diejenigen, bei denen der Impfstoff die lebenden Bakterien nicht mehr enthält. Mit dem keimfreien Filtrat einer Bakteriencultur gelingt es in vielen Fällen in analoger Weise, wie mit den abgeschwächten lebenden Bakterien, Immunität zu erzielen; und zwar kann man ebenso das (durch Wärme, chemische Stoffe etc.) abgeschwächte Gift, wie auch das unveränderte vollgiftige Filtrat benutzen, das letztere natürlich in einer Verdünnung und einer Menge, die unterhalb der tödtlichen Dosis liegt; die Giftmenge wird dabei schrittweise gesteigert; mit der Einverleibung der nächst höheren Dose muss stets so lange gewartet werden, bis das Thier sich von der Wirkung der vorangehenden vollständig erholt und sein ursprüngliches Körpergewicht wieder erreicht hat. Es ist ohne Weiteres anzunehmen, dass auch hier das Ueberstehen der Krankheit die Immunität zeitigt und es scheint dieses darauf hinzuweisen, dass zu dem immunisirenden Effect der Krankheit nicht sowohl die Bakterien selbst, als vielmehr die von ihnen producirten Stoffe beitragen.

Derartige Immunisirungsmethoden, die durch Stoffwechselproducte der Bakterien Immunität zu erzielen suchen und in den meisten Fällen auch erzielen, sind in grosser Anzahl mitgetheilt worden. Ausser mit dem keimfreien Filtrat der Bakterienculturen ist dabei mit Bakteriengiften der verschiedensten Herkunft gearbeitet worden. Gegen Cholera- und Typhusbacillen beispielsweise immunisirte R. Pfeiffer mit Giftstoffen, die in den Bakterienleibern selbst enthalten waren. Aehnlich gewann Koch den Impfstoff (Tuberculin R.) mit dem er, wie seine jüngste Mittheilung berichtet, Schutzimpfung der Meerschweinchen gegen hoch virulente Tuberkel-

bacillen erzielte, aus den Bacillen selbst durch mechanisches Zerreissen und wiederholtes Centrifugiren derselben.

Die grösste Bedeutung aber hat die Immunisirung mit Bakterienstoffwechselproducten bei der Diphtherie und dem Tetanus gewonnen. Dies kann nicht überraschen; gehören doch beide Affectionen zu den toxischen Infectionskrankheiten, bei denen die allgemeinen Vergiftungssymptome gegenüber dem localen Effect der bakteriellen Erreger besonders in den Vordergrund treten.

Wir haben im Vorhergehenden zwei Immunisirungsverfahren kennen gelernt: Einmal die Abschwächungsmethode (Pasteur), bei welcher abgeschwächte Culturen lebender Bakterien oder abgeschwächte Gifte verabreicht werden und dann die Verdünnungsmethode, bei der minimale Mengen von virulenten Culturen oder toxischen Stoffwechselproducten zur Verwendung kommen.

Man vermag nun weiter gegenüber einzelnen Mikroorganismen Schutzimpfung zu erhalten, indem man dieselben in den zu vaccinirenden Organismus durch eine Eingangspforte einführt, die verschieden ist von der, durch welche die betreffenden Bakterien unter natürlichen Verhältnissen ihren Eintritt nehmen. Beim Einbringen des Virus der Lungenseuche des Rindes in das Schwanzende bildet sich beispielsweise eine unbedeutende locale Erkrankung aus, die von Immunität gefolgt ist. Die subcutane Einspritzung von Choleraculturen zwecks Immunisirung gegen asiatische Cholera ist ebenfalls hierher zu rechnen.

Schwieriger für das Verständniss sind eine geringe Zahl von Immunisirungsmethoden, bei denen scheinbar die Bakterien selbst gar nicht mitwirken. So z. B. sollen Injectionen von Wasserstoffsuperoxyd gegen nachherige Infection mit Diphtheriebacillen schützen. Es ist in diesen Fällen anzunehmen, dass entweder der vorher injicirte Stoff liegen bleibt, so dass ihn die später eingeführten Bakterien oder ihre Gifte noch antreffen und dann gewissermaassen im Körper noch

durch ihn abgeschwächt werden; oder aber es handelt sich um eine Stärkung derjenigen Kräfte des Organismus, die der Infection Widerstand entgegensetzen, Kräfte, die, wie oben bereits gesagt, auch in dem empfänglichsten Organismus wenigstens andeutungsweise vorhanden sind. Schutzimpfungsmethoden dieser Art sind nur sehr spärlich bekannt und sie beanspruchen keinerlei Bedeutung gegenüber der grossen Zahl der vorher erwähnten Verfahren, bei denen die Bakterien selbst oder ihre Stoffwechselproducte zur Herstellung der Immunität mitwirken.

Als letzte Immunisirungsmethode ist die von Richet und Héricourt vorbereitete, von Behring und Kitasato entdeckte Immunisirung durch das Blutserum immunisirter Thiere zu erwähnen. Von den genannten Autoren nur für die Staphylokokkensepsis, sowie für Diphtherie und Tetanus nachgewiesen, ist diese Methode späterhin auch an anderen Bakterien erprobt und als brauchbar erkannt worden. Das Blutserum eines Thieres, das nach der einen oder anderen der vorerwähnten Methoden immunisirt worden ist, wirkt immunisirend auf ein nicht vorbehandeltes, empfängliches Thier. Die gleiche Fähigkeit wie das Blutserum besitzen alle Gewebssäfte, sowie auch die Milch und das Eigelb stark immunisirter Thiere. Das Bedeutungsvolle an dieser Immunisirungsmethode ist die Leichtigkeit und die Schnelligkeit, mit der sie immunisirt. Die Immunität tritt anscheinend sofort durch die Seruminjection ein und von einem Ueberstehen einer Krankheit, die etwa die Immunität zeitigte, ist hier nichts zu merken; andererseits ist die durch Seruminjection erzielte Immunität von nur wochenlanger, also weit geringerer Dauer, als die langsam durch Bakterienwirkung entstandene. Ehrlich hat die Immunisirung durch das Serum, bei welcher der betreffende Organismus keine Erkrankung durchzumachen hat, als passive bezeichnet, im Gegensatz zu allen übrigen activen Immunisirungsverfahren, bei denen eine mehr oder minder heftige Krankheit überstanden werden muss. Die Immunisirung durch das Serum charakterisirt sich auch als eine mittelbare (indirecte) gegenüber der unmittelbaren

(directen) Immunisirung durch die Bakterien und ihre Producte. Wie weit unsere Einsicht in den Vorgang, der sich bei dieser Immunisirung abspielt, zur Zeit gediehen ist, werden wir unten darlegen. Hier sei nur noch die eine Seite erwähnt, nach der hin diese Immunisirungsmethode einige Bedeutung erlangt hat: sie gestattet in manchen Fällen eine gefahrlose Prüfung auf das Vorhandensein von Immunität. Während man früher diese nur constatiren konnte, indem man eine Infection setzte, entziehen wir jetzt dem zu prüfenden Individuum Blut und erproben, ob das Serum desselben ein empfängliches Thier zu immunisiren vermag. Auf diese Weise ist es möglich geworden, sich über das Bestehen von Immunität auch beim Menschen experimentell Gewissheit zu verschaffen. Es darf indess nicht verhehlt werden, dass das Blutserum keineswegs immer ein Indicator der vorhandenen oder fehlenden Immunität ist. Behring berichtet von Pferden, die hoch gegen Tetanus immunisirt sind und deren Serum keine Schutzkraft äussert; andererseits giebt es Thiere, deren Serum starke immunisirende Fähigkeiten entfaltet und die selbst der schwächsten Infection erliegen. Metschnikoff fand im Serum aus dem Blut von Choleraleichen in einigen Fällen eine Schutzkraft, die dem Blute der Genesenen bisweilen abging. Wir kommen auf dieses Schwanken in den Beziehungen zwischen bestehender Immunität und immunisirender Kraft des Blutserums weiter unten noch zurück.

Quantitative Begrenzung der Immunität. Jede Immunität ist eine relative; eine absolute Immunität ist theoretisch nicht denkbar. Die Krankheits-Empfänglichkeit oder -Unempfänglichkeit auf der einen, die Krankheits-Intensität auf der anderen Seite sind mehr oder weniger hochgradig. Alle Vorgänge auf diesem Gebiete stehen in gesetzmässiger quantitativer Abhängigkeit von einander. Eine mathematisch genaue Messung dieser Grössenverhältnisse ist zur Zeit noch nicht möglich, da die Bakteriengifte chemischer Analyse bisher unzugänglich geblieben sind und eine Maass-

einheit, von der auszugehen wäre, darum noch nicht vorhanden ist. Annähernd genaue Untersuchungen aber sind namentlich am Tetanus und an der Diphtherie gemacht worden, deren Bakterienculturen sehr starke, in das keimfreie Filtrat der Bouilloncultur übergehende Gifte enthalten. Es hat sich hierbei gezeigt, dass eine bestimmte Menge der immunisirenden Cultur einen bestimmten Grad von Immunität erzeugt, dass mit der weiteren Einführung der immunisirenden Stoffe auch die Höhe der Immunität ansteigt, und schliesslich, dass mit der Stärke der bestehenden Immunität bis zu einem gewissen Grade auch die immunisirende Kraft des Blutserums wächst. Es versteht sich danach, dass es keinen absoluten Impfschutz giebt: eine noch so hohe Immunität kann nur gegen einen bestimmten Grad von Krankheit schützen: inficirt man das hochimmune Thier mit einer Bakterienmenge oder einer Giftdosis, die einem noch höheren Krankheitsgrade entspricht, so wird es doch erkranken. Die höchste Immunität, die bekannt ist, dürfte die Tetanusimmunität des Huhnes sein; gegen alle Infectionsgefahren, die sich in der Natur bieten, schützt sie zur Genüge; es giebt keinen natürlichen Geflügeltetanus. Gegen eine excessiv hohe Vergiftung im Laboratoriumsversuch kann aber auch diese Immunität nicht Stand halten: es hat sich Tetanus auch bei Huhn und Taube in typischer Weise erzeugen lassen.

Specificität der Immunität. Die Immunität ist im allgemeinen eine specifisch begrenzte. Die durch Pockenimpfung erzielte Immunität schützt nur gegen Pocken, die nach Ueberstehung eines Scharlach zurückbleibende Immunität schützt nicht gegen Masern. In derselben Weise liess sich auch im Experiment die durch die verschiedenen Immunisirungsmethoden erzielte Immunität als eine specifisch beschränkte erweisen. Vorbehandlung mit Pneumokokkencultur schützte nur vor Pneumokokkeninfection, Impfung mit Typhusbacillen sicherte nur gegen Infection mit eben diesen. Auch bei der Uebertragung der Immunität durch Serum liess sich in allen bisher geprüften Fällen eine specifische Begrenzung der

Wirksamkeit des Serums nachweisen. Bemerkenswerth ist, dass, wenn durch combinirte Immunisirungsmethoden ein Thier gegen mehrere Infectionen geschützt wird, sein Blutserum ebenfalls gegen jede dieser Infectionen Impfschutz zu gewähren vermag. Wir haben in der Specificität der Immunität und der Immunisirung sicherlich die Regel zu erblicken; es scheint aber, als ob einzelne Ausnahmen von dieser Regel vorkämen. So berichtete Roux auf dem internationalen hygienischen Congress zu Budapest, dass Tetanusserum nicht nur gegen Tetanusgift, sondern auch gegen Schlangengift antitoxisch wäre. Das Schlangengiftserum seinerseits erweist sich auch als wirksam gegen das Scorpionengift.

Erblichkeit der Immunität. Die Immunität ist erblich; sie geht von der Mutter auf das Kind über, d. h. sie wird mit dem Blute von der Mutter auf das Kind übertragen. Ausserdem wird die Immunität, wie Ehrlich's Versuche lehrten, auch durch die Milch der immunen Mütter übermittelt, so dass die Säugungsimmunität die eigentlich ererbte noch verstärkt. Der immunisirenden Fähigkeit der Milch entspricht beim Ei immunisirter Hühner die immunisirende Kraft des Gelbeies.

Die ererbte Immunität ist naturgemäss vorübergehender Natur; sie dauert nur einige Wochen an und hört in dem Augenblicke auf, in welchem die während des fötalen Lebens durch das Blut und die während der Säugungsperiode durch die Milch überkommenen Antitoxine (s. S. 62) aus dem kindlichen Organismus ausgeschieden sind. Die Uebertragung der Antitoxine durch die Milch während der Lactationsperiode ist von Ehrlich für Ricin, Abrin und Tetanus bei Mäusen erwiesen worden. Vaillard hat die Richtigkeit dieser Beobachtungen bestätigen können: er zeigte jedoch weiter, dass dieselben keineswegs allgemein gültig sind und dass sie nicht ohne Weiteres auf alle Thierklassen übertragen werden dürfen.

Untersuchungen über die Ursache der Immunität. Von den älteren Theorien über die Ursache der Immunität seien die Retentionstheorie und die Erschöpfungstheorie erwähnt.

Erstere nimmt einen Stoff an, den die Krankheit im Körper zurücklässt und der ein nochmaliges Wuchern derselben Krankheitserreger in dem Organismus verhindert; die letztere lässt durch das Ueberstehen der Krankheit in dem Körper einen Stoff verbraucht werden, ohne den die Bakterien nicht zu existiren vermögen. Keine der beiden Hypothesen zählt in ihrer ursprünglichen Gestalt wohl heute noch Anhänger.

Geraume Zeit wurde die wissenschaftliche Erörterung beinahe ausschliesslich von der Metschnikoff'schen **Phagocytentheorie** beherrscht. Die Wanderzellen, namentlich die weissen Blutkörperchen des immunen und des immunisirten Organismus nehmen als Phagocyten die eingedrungenen Bakterien auf, hindern sie am Keimen und an der Giftbildung und tödten sie schliesslich ab. Im empfänglichen Organismus dagegen bleiben die Bakterien frei liegen, vermehren sich und bilden ihre Gifte; und wo sie in weisse Blutkörperchen eindringen, da bleiben sie in dem Kampfe, der sich in jedem Falle zwischen den Phagocyten und den Bakterien entspinnt, Sieger, sie zerstören den Leucocyt. Es giebt nun nicht nur mobile Phagocyten — als solche kennt man eben die Wanderzellen, die ein- und mehrkernigen Leucocyten mit Ausnahme der kleinen Lymphocyten und der Mastzellen, — sondern auch fixe Phagocyten, die durch Endothelzellen, durch die Kupffer'schen Sternzellen, durch die Pulpazellen der Milz, des Knochenmarks und durch Bindegewebszellen dargestellt werden. Metschnikoff nennt die polynucleären Leucocyten und Wanderzellen Mikrophagen, die grossen mononucleären Leucocyten und die fixen Phagocyten Makrophagen. Die Hauptrolle aber spielen die beweglichen Phagocyten, die nach der Infection in grosser Zahl auf dem Kampfplatze erscheinen. Das Heraneilen der Leucocyten an die bedrohte Stelle beruht darauf, dass die Bakterien im immunen Körper Stoffe bilden, welche die weissen Blutkörperchen anlocken, die, wie man seit Pfeffer's Untersuchungen sagt, positive Chemotaxis ausüben. Werden die Leucocyten dagegen abgestossen, so spricht man von negativer Che-

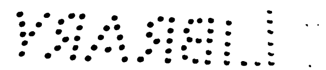
motaxis. Die Phagocytenlehre stützt sich auf eine überaus reiche Zahl genauester thatsächlicher Beobachtungen. Es ist unbedingt richtig, dass der phagocytäre Process in den Fällen am prägnantesten verläuft, die günstig, d. h. mit einem Siege des Einzelorganismus über die Mikroorganismen enden, dass er dagegen in den Hintergrund tritt, sobald die Bakterien die Oberhand gewinnen. Dass die Leucocyten nicht nur todte Bakterienleiber in sich einverleiben, sondern auch lebende Mikroben aufnehmen können, um sie später zu vernichten, darf gleichfalls nicht mehr angezweifelt werden, seitdem Metschnikoff im hängenden Tropfen beobachtete, wie Milzbrandbacillen, die bereits in Phagocyten eingeschlossen waren, noch auswachsen, sich vermehren und virulente Culturen abgeben können. Auch mögen manche Immunisirungsmethoden, welche mit verhältnissmässig einfachen Schutzflüssigkeiteiten zum Ziele führen, vornehmlich durch die Phagocytose wirken. So sind z. B. die intraperitonealen Injectionen von normalem Blutserum, von physiologischer Kochsalzlösung, von Bouillon und anderen Substanzen, mit denen man Meerschweinchen gegen eine sonst letale Injection von Choleravibrionen zu schützen vermag, mächtige Anregungsmittel der Phagocytose.

In der Deutung seiner Befunde aber ist Metschnikoff entschieden zu weit gegangen. Die entzündliche locale Reaction ist bei günstig verlaufenden Infectionen wohl vorhanden; man darf aus ihrem Auftreten sogar prognostische Schlüsse ziehen. Allein neben der Phagocytose — darin muss man den Gegnern Metschnikoff's Recht geben — kommen noch andere Factoren in Betracht. Es sind dies die bakterien- resp. giftfeindlichen Fähigkeiten, die sich in den Gewebssäften, besonders im Blutserum der immunen und mehr noch der immunisirten Thiere nachweisen lassen. Dieselben lassen sich auf eine Reihe von Stoffen zurückführen, die chemisch allerdings bisher noch nicht definirbar, nach ihren physiologischen Wirkungen aber doch deutlich von einander zu trennen sind. Dieselben werden zweckmässig als **Antikörper** zusammenge-

fasst; sie lassen sich in 1. baktericide, 2. lysogene, 3. agglutinirende und 4. antitoxische Stoffe eintheilen.

1. **Baktericidie.** Man hat die bakterienvernichtende und wachsthumhemmende Wirkung der Körpersäfte zuerst constatirt, als man Mikroorganismen, in der Regel Milzbrandbacillen, natürlich immunen Thieren beibrachte und die Bakterien an der Inoculationsstelle nach einiger Zeit zu Grunde gehen sah. Um sicher zu gehen, dass die lebenden Zellen bei diesem Vorgang nicht betheiligt waren, führte man die Anthraxstäbchen in Papiersäckchen u. dergl. verpackt ein. Bei dieser Versuchsanordnung wurde von verschiedenen Autoren ein Zugrundegehen der überimpften Milzbrandbacillen, von einer Seite sogar eine Vernichtung ihrer Sporen constatirt. Metschnikoff und seine Schüler kamen jedoch zu entgegengesetzten Resultaten; sie fanden, dass unter den angegebenen Bedingungen Anthraxsporen wachsen und virulente Culturen liefern.

Später wurde die antibakterielle Wirksamkeit der Körpersäfte, hauptsächlich des Blutserums, in vitro untersucht. Die Befunde von Fodor, Nutall, Flügge u. A. bewiesen zunächst, dass das defibrinirte Blut von verschiedenen Wirbelthieren Milzbrandbacillen im Reagensglase abtödtet, dass diese Eigenschaft des Blutes jedoch sofort verschwindet, sobald man dasselbe auf 55° erhitzt. In ähnlicher Richtung bewegte sich die erste Arbeit Behring's auf diesem Gebiete. Behring machte die Entdeckung, dass das Blut der weissen Ratte die Milzbrandstäbchen vernichtete, und zog daraus die Schlussfolgerung, dass die Immunität der Ratte gegen Anthrax auf diese Baktericidie zurückzuführen sei. Die eingehendsten Untersuchungen über diese Verhältnisse rühren von Buchner und seinen Schülern her. Die Münchner Schule nimmt an, dass Blutserum und Körpersäfte ihre bakterienvernichtenden Eigenschaften besonderen Körpern, den „Alexinen", verdankten. Die chemische Natur dieser Alexine ist nicht näher bekannt. Sie werden durch Alkohol aus ihren Lösungen ausgefällt, durch $^1/_2$—1stündiges Erhitzen auf 55—60° vernichtet,



durch kürzeres Stehen bei 37°, durch längeres bei gewöhnlicher Temperatur abgeschwächt. Ohne Salze erweisen sich die Alexine absolut wirkungslos; deswegen verliert das Serum seine Baktericidie, sobald man es dialysirt, oder sobald man es mit dem 8—10fachen Volumen destillirten Wassers versetzt. Man vermag aber die ursprüngliche baktericide Kraft sofort wieder hervorzurufen, wenn man Kochsalz oder andere Salze hinzufügt. Am wirksamsten erwies sich in dieser Hinsicht das Ammoniumsulfat, welches sogar die Widerstandsfähigkeit der Alexine gegen Erhitzen um volle 10° erhöhte. Die Abtödtungskraft der Alexine ist gegenüber den einzelnen Mikroorganismen verschieden ausgesprochen. Sie kann gegenüber einer Bakterienart sehr stark entwickelt sein und gegenüber einer anderen vollständig fehlen; dazwischen giebt es alle denkbaren Uebergangsformen. Immer aber fällt die Zahl der in's baktericide Serum eingesäten Mikroben sehr in's Gewicht, da selbst der wirksamste Körpersaft über eine bestimmte Menge hinaus nicht zu bewältigen vermag.

Trotz dieser thatsächlich richtigen Beobachtungen aber kann an die Erklärung der Immunität durch das Vorhandensein der Baktericidie nicht gedacht werden, da die nothwendige Proportionalität zwischen dem Grade der Baktericidie und der Stärke der natürlichen Immunität fehlt. Die weisse Ratte, von deren baktericidem Blut oben die Rede war, ist nicht absolut immun gegen Anthrax und der Hund, welcher sich einer weitgehenden Immunität gegenüber dieser Krankheit erfreut, besitzt ein Blutserum, das einen vortrefflichen Nährboden für Milzbrandbacillen darstellt. Auch ist es noch fraglich, ob die Alexine im Organismus ebenso wirken wie im Reagensglas. Nach Buchner's Ansicht ist dies der Fall. Nur innerhalb der Capillaren, wo die Bakterien sich stauen und verhältnissmässig wenig Blut sie umspült, soll nach Buchner der Einfluss der Alexine nicht so zur Geltung kommen.

Was für die angeborene Immunität auseinandergesetzt wurde, gilt auch für die erworbene. Es besteht nur in ganz

seltenen Fällen eine Congruenz zwischen der Bakericidie des Blutserums und der künstlichen Immunität, so z. B. nach Vaccinirung von Meerschweinchen gegen Vibrio Metschnikoff, bei der das Blut baktericide Wirkungen annimmt.

Die Baktericidie der übrigen Körpersäfte steht der des Blutserums im Allgemeinen nach. Man hat baktericide Fähigkeiten beim Humor aqueus, bei allen möglichen Exsudaten und Transsudaten und sogar im Speichel und Nasenschleim constatirt. Die Baktericidie aller dieser Säfte ist aber weder constant noch auch dem Grade der vorhandenen Immunität congruent.

Die Alexine scheinen von den Leucocyten abzustammen und Secretionsproducte derselben darzustellen. Denys und seine Schüler zeigten durch ihre Experimente, dass mit der mehr oder minder grossen Zahl der Leucocyten die bakterienvernichtende Kraft des Serums zu- resp. abnimmt. Buchner und Hahn kamen zu analogen Resultaten und die Ansicht der Münchener Schule geht jetzt dahin, „dass die Leucocyten eine wichtige Function bei den natürlichen Abwehrvorrichtungen des Organismus besitzen durch gelöste Stoffe, welche von ihnen secernirt werden.“ Auch Metschnikoff nimmt als feststehend an, „dass eine gewisse Uebereinstimmung zwischen der bakterientödtenden Wirkung des Blutes und der Leucocytenmenge vorhanden sei.“ Er fügt hinzu, „dass bei dem Zugrundegehen der Phagocyten, wie es bei der Blutentnahme reichlich stattfindet, ein Theil dieser baktericiden Stoffe nach aussen entleert werde und dass diese es seien, welche einen grossen Theil der Alexine der Sera repräsentiren.“

2. **Lysogene Wirkung des Immunserums (Pfeiffer'sche Reaction).** Verschieden von der eben beschriebenen Baktericidie durch die Alexine ist die bakterienvernichtende Wirkung der Körpersäfte bei der künstlichen Immunität, die R. Pfeiffer und seine Schüler kennen lehrten. Immunisirt man Meerschweinchen mit vorsichtig abgetödteten Culturen gegen Choleravibrionen, Typhusbacillen, Coli com-

mune oder ähnliche Mikroorganismen, dann bekommen die betreffenden Thiere die Fähigkeit, diejenigen Bakterien, gegen welche sie immunisirt sind, nach intraperitonealer Einverleibung aufzulösen. Um dieses Phänomen, das man allgemein jetzt als Pfeiffer'sche Reaction bezeichnet, direct unter dem Mikroskope zu verfolgen, entnimmt man einem derartig immunisirten Thier nach der Einspritzung der Bakterien in die Bauchhöhle von Zeit zu Zeit mittelst Glascapillaren eine Spur des sich alsbald nach der Infection im Abdomen bildenden Exsudates. Sofort nach der Einspritzung ergiebt das mikroskopische Bild ein vollständiges Unbeweglichwerden der Bakterien; wenige (bis 10) Minuten später erscheinen dieselben aufgequollen, zeigen beginnenden Zerfall in Kügelchen und nach Ablauf von weiteren 10 Minuten enthält das Exsudat nur noch feine Granula. Fertigt man zu dieser Zeit mit der gewonnenen Probe Platten an, so bleiben dieselben steril.

Genau dasselbe Resultat erhält man, wenn man statt der vaccinirten Meerschweinchen nicht vorbehandelte zu dem Versuch heranzieht und denselben die Cholera- resp. Typhusbacillen vermengt mit einer minimalen Menge Serum von Thieren, die gegen Cholera resp. Typhus immunisirt sind, intraperitoneal injicirt. Auch dabei wird ein Zerfall der Bakterien in kleine Körnchen, eine allmähliche Auflösung innerhalb des inficirten Körpers constatirt.

Pfeiffer nennt das Serum, welches seine Reaction hervorruft, baktericid; diese Bezeichnung ist jedoch, wie wir oben dargelegt, bereits in anderem Sinne, nämlich für die keimtödtende Wirkung des Serums im Reagensglase vergeben. Man thut deshalb gut, dem Vorschlag C. Fränkel's zu folgen, der das Serum, welches das Pfeiffer'sche Phänomen giebt, als lysogenes, auflösendes Serum bezeichnet.

Das lysogene Serum hält einstündiges Erhitzen auf 60° gut aus; seine bakterienauflösende Kraft wird hierdurch nicht oder kaum beeinflusst.

Pfeiffer selbst bereits erkannte, dass auch das Serum normaler Thiere die geschilderte Reaction in

Scene zu setzen vermag; nur ist es nöthig, eine viel grössere Quantität von Serum zu injiciren, als wenn man das Serum immunisirter Thiere verwendet. Es geht daraus hervor, dass für die Pfeiffer'sche Reaction die quantitativen Verhältnisse von Werth sind. Pfeiffer bezeichnet, um diesen Verhältnissen einen ziffernmässigen Ausdruck geben zu können, als Titer des Serums diejenige Menge, welche eben ausreicht, um das 10fache Multiplum der minimalen letalen Dose lebender Bakterien bei gleichzeitiger Injection in die Peritonealhöhle zu vernichten. Von dem Serum eines normalen Thieres ist hierzu mindestens 0,5 ccm erforderlich (von Ziegenserum allerdings nur 0,2), während von dem Serum einer sehr hoch immunisirten Ziege z. B. ein Zehntel Milligramm ausreicht. In dieser Weise quantitativ umgrenzt, ist die Pfeiffer'sche Reaction als eine specifische anzusehen. Das Choleraserum entfaltet in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens seine lysogene Wirksamkeit nur gegen die Choleravibrionen, das Typhusserum nur gegen die Typhusbacillen u. s. w. Das Serum von Individuen, die spontan Typhus oder Cholera überstanden, weist gleichfalls das Pfeiffer'sche Phänomen auf; der Titer beträgt ungefähr 0,01.

Die Pfeiffer'sche Reaction lässt sich in ausgezeichneter Weise differentialdiagnostisch verwerthen. Man ist durch sie in die Lage versetzt, die richtigen Typhusbacillen und die echten Choleravibrionen von der grossen Schaar der typhus- und choleraähnlichen Mikroorganismen zu differenziren. Es braucht wohl kaum betont zu werden, dass gerade bei der Stellung dieser Differentialdiagnosen die quantitativen Verhältnisse auf das Sorgfältigste berücksichtigt werden müssen.

3. **Agglutination (Gruber'sche Reaction).** Das Serum von Cholera-, Typhus-, Coli- u. s. w. immunen Thieren oder von Menschen, die Typhus resp. Cholera überstanden haben, wirkt, in geringer Menge Typhus-, Cholera-, Coli- etc. Bouillon hinzugefügt, in ganz eigenthümlicher Weise auf diese ein. Die Bakterien verlieren ihre Beweglichkeit, sie ballen sich in Häuf-

chen zusammen und senken sich als flockiger Niederschlag auf den Boden des Reagensglases, während die überstehende Flüssigkeit vollständig klar wird. Auf diese Reaction des Immunserums, die verschiedene Autoren, am eingehendsten Bordet, beschrieben haben, ohne sie jedoch genügend zu würdigen, ist durch die Arbeiten von Gruber und Durham und etwas später von Pfeiffer und seinen Schülern die allgemeine Aufmerksamkeit gelenkt worden. Gruber führte den Namen der Agglutination für das Phänomen ein. Die Reaction wird entweder makroskopisch oder mikroskopisch auf eine der folgenden drei Arten ausgeführt.

1. Frische sterile Bouillon in genau abgemessener Menge (s. S. 57 oben) wird mit einem Tropfen Immunserum versetzt und mit Cholera-, Typhus- etc. Bacillen geimpft, darauf in den Brütofen bei 37° gestellt. Zwischen der 4. und 7. Stunde erscheinen die ersten Krümel in der Cultur und nach 12 bis 24 Stunden bietet dieselbe ein typisches Aussehen dar. Auf dem Grunde des Reagensglases sieht man die Bakterien als kleine Flöckchen niedergeschlagen, gewissermassen ausgefällt, die Bouillon darüber ist vollständig klar. Um die Reaction nicht zu übersehen ist es zweckmässig, die Proben recht oft, womöglich Stunde für Stunde, nachzusehen.

2. Einer 24 Stunden alten Bouilloncultur wird Immunserum wie bei 1. zugefügt und das Gemenge auf 1—8 Stunden in den Brütofen bei 37° gebracht. Die ursprünglich trübe Cultur hellt sich bald auf, es kommt zur Bildung des flockigen Bodensatzes.

3. Zum mikroskopischen Nachweis der Agglutination benutzt man am besten ganz junge, allerhöchstens 24 Stunden alte Bouillonculturen. Bei Verwendung älterer Culturen ist man der Gefahr ausgesetzt, die Häufchenbildung, welche nicht selten, besonders an der Flüssigkeitsoberfläche spontan vor sich geht, für richtige Agglutination zu halten. Man überzeugt sich zuvor durch Controlpräparate, dass in der Bouillon, mit der man arbeitet, die Bacillen lebhaft beweglich und besonders, dass sie deutlich räumlich von einander getrennt sind.

Dann vermengt man 10 Tropfen, 30, 40, 100 (entsprechend 5 ccm), 200 (ca. 10 ccm), 1000 (ca. 50 ccm) oder noch mehr Tropfen dieser Bouillon in sterilen Petri'schen Schalen mit je 1 Tropfen Immunserum und fertigt nun mikroskopische Präparate von den verschiedenen Proben an. Wirkt das Serum agglutinirend, so sieht man in der Regel sofort eine Menge von confluirenden Bakterienhaufen oder Inseln. In diesen sind die Mikroben absolut unbeweglich, während in den freien Zwischenräumen anfangs noch eine mehr oder minder grosse Anzahl sich frei umherbewegt. Zeigt das Präparat Molekularbewegung, so lässt man es $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde ruhig stehen, um es dann weiter zu betrachten. Die Agglutination wird begünstigt durch die Austrocknung und durch die Gegenwart von Sauerstoff. Zum Schutz vor der Eintrocknung kann man die Untersuchung in hängendem Tropfen vornehmen; dieselbe ist allerdings etwas umständlicher. Man sieht dabei zunächst am Rande des Tropfens die charakteristischen Inseln sich bilden.

Auch die Gruber'sche Reaction lässt sich mit dem Serum normaler Thiere und Menschen erzielen, nur muss man auch hier wieder viel mehr Serum nehmen, als wenn man mit dem Serum immunisirter Thiere arbeitet. Beim Normalserum beträgt das Verhältniss in der weitaus grössten Anzahl der Fälle mehr wie 1 : 10, d. h. es ist mehr als 1 Tropfen Serum auf 10 Tropfen Bouillon erforderlich, um die Agglutination auszulösen. Nur in ganz seltenen Beobachtungen finden wir beim Menschen die Zahlen 1 : 30 oder gar 1 : 40 notirt. Das Serum vom Kaninchen, Pferd, Esel besitzt eine Agglutinationskraft, die zwischen 1 : 30 und 1 : 50 schwankt. Das Serum des Meerschweinchens löst in der Regel überhaupt keine Agglutination aus.

Es ist deshalb unbedingt erforderlich, bei Anstellung der Agglutinationsreaction die quantitativen Verhältnisse in jedem Falle genau zu berücksichtigen. Bei der Prüfung nach der oben unter 1. und 2. aufgeführten Art werden stets mehrere Proben angefertigt. Die Bouillon wird zunächst mit Immun-

serum in der Proportion 1 : 10, in einem zweiten Reagensröhrchen im Verhältniss 1 : 20, dann 1 : 30, 1 : 50, 1 : 100 u. s. f. versetzt.

Die Gruber'sche Reaction leistet bei Berücksichtigung dieser Vorsichtsmassregeln vortreffliche Dienste bei differentialdiagnostischen Untersuchungen von Bakterien, die morphologisch einander nahe stehen. Sie ist der Pfeiffer'schen Reaction vorzuziehen, da sie viel leichter ausgeführt zu werden vermag.

Man prüft zur Identificirung von Cholera-, Typhus- etc. Bakterien, ob das Serum Cholera-, Typhus- etc. immuner Thiere die Bouilloncultur derselben agglutinirt. Fällt die Reaction bei 1 : 10 negativ aus, so darf man sicher sein, dass die geprüften Bakterien nicht dieselben sind wie diejenigen, gegen die das Serum spendende Thier immunisirt ist. Fällt dagegen die Probe positiv aus, dann spricht dies sehr zu Gunsten der Annahme, dass es sich um die gleichen Mikroorganismen handelt. Zur vollständigen Sicherung der Identität ist es aber erforderlich festzustellen, wie weit der Verdünnungsgrad getrieben werden kann. Das geht in einzelnen Fällen bis zu mehreren Tausenden hinauf. Das Verhältniss 1 : 50—1 : 75 ist aber vollständig ausreichend und man darf sich, wenn wenig Serum zur Verfügung steht, mit diesen Verdünnungen begnügen. Die äusserste Grenze der Agglutinationskraft stellt man am besten mikroskopisch fest. Makroskopisch lässt bei sehr starken Verdünnungen die Reaction im Stich, während man unter dem Mikroskop nach einiger Zeit (1 Minute bis 2 Stunden) die Agglutination noch constatiren kann.

Ausser an Typhus-, Cholera- und Coliculturen ist die Gruber'sche Reaction an zahlreichen anderen, auch nichtpathogenen Bakterien nachgewiesen worden.

Die agglutinirende Fähigkeit des Serums ist übrigens nicht sofort nach der Einführung der Bakterien in den Thierkörper vorhanden; man muss mindestens $3^1/_2$, gewöhnlich sogar 5 Tage warten, bis dieselbe erscheint.

Ausser mit dem Blutserum erhält man die Gruber'sche Reaction in sehr intensiver Weise mit dem serösen Inhalt der durch Vesicantien gezogenen Blasen (Vesicatorflüssigkeit), in geringerem Grade mit der Milch und noch weniger ausgesprochen mit dem Urin, der Oedemflüssigkeit, den Exsudaten, der Galle, den Thränen, dem Humor aqueus der betreffenden Thiere und Menschen.

Gruber sah die Agglutination als eine Immunitätsreaction an und versuchte auf sie eine neue Theorie der Immunität zu gründen, auf die wir unten zurückkommen werden. Einen nicht unerheblichen Fortschritt aber machte diese Frage, als Widal zeigte, dass die Agglutination, beim Menschen wenigstens, eine Reaction der Infectionsperiode darstellt. Widal zeigte, dass das Serum von Typhuskranken, die sich am Ende der ersten oder am Anfange der zweiten Krankheitswoche befinden, mit Typhusbacillen in deutlichster Weise das Agglutinationsphänomen giebt (Widal-Gruber-sche Reaction). Diese Thatsache ist in practischer Hinsicht von der grössten Bedeutung; sie ermöglicht es, mit Hülfe des Serums der verdächtigen Kranken die Diagnose auf einen bestehenden Abdominaltyphus zu stellen. Das Gleiche scheint auch für Cholera asiatica und andere Krankheiten zu gelten. Wir werden im speciellen Theil ausführlich auf die sog. Serumdiagnose zu sprechen kommen (vergl. Typhus abdom.).

Die Natur der agglutinirenden Substanz festzustellen, ist trotz vielfacher Untersuchungen besonders von Seiten Widal's bisher noch nicht gelungen. Sie scheint ziemlich resistent zu sein, denn Erhitzen des Serums auf 60° während einer Stunde hebt das Agglutinationsphänomen nicht auf; erst durch Einwirkung einer Temperatur von 80° erzielt man dieses Resultat. Die Gruber'sche Reaction lässt sich auch mit abgestorbenen Bacillen anstellen. Man tödtet die Bakterien am zweckmässigsten mit Formol ab und kann sie dann Wochen lang aufbewahren, ohne dass sie ihre Empfindlichkeit gegenüber dem Serum irgendwie einbüssen. Widal zieht hieraus den Schluss, dass die Agglutination keine

Lebenserscheinung der Bacillen, sondern eher eine passive Reaction von Seiten der protoplasmatischen Substanz darstelle. Eine neuere Angabe von Kraus stellt sogar fest, dass ein Gemisch von Immunserum mit filtrirten Culturen nach einem 24stündigen Aufenthalt bei 37° einen Niederschlag, manchmal selbst Flockenbildung erkennen lässt. Nach Gruber sind die agglutinirenden Körper Abkömmlinge der Leibesbestandtheile der Bakterien. Diese Behauptung lässt sich wohl nicht aufrecht erhalten, da man auch nach Einverleibung von löslichen Stoffwechselproducten, von filtrirten ganz jungen Bouillonculturen bei den Thieren agglutinirende Fähigkeiten im Serum constatiren konnte.

Wir haben oben bereits erwähnt, dass Gruber auf Grund seiner Arbeiten über die Agglutination eine neue Theorie der Immunität aufzustellen versuchte. Dieselbe gipfelte darin, dass die agglutinirenden Stoffe die Bakterienmenbranen zum Verquellen bringen und das Bakterienprotoplasma den Alexinen Buchner's zugänglich machen, wodurch der Tod der Mikroorganismen herbeigeführt werden soll. Die Gruber'sche Hypothese hat den Thatsachen, die weitere Untersuchungen kennen lehrten, nicht Stand gehalten. Zwischen der Agglutination und der Immunität braucht kein Zusammenhang zu bestehen. Es giebt Fälle, in welchen trotz der agglutinirenden Fähigkeit des Serums keine Immunität vorhanden ist und umgekehrt. Auch die angenommene Verquellung der Bacillen lässt sich durch das Mikroskop nicht nachweisen.

4. **Antitoxine.** Die bisher beschriebenen Antikörper der Körpersäfte und in erster Linie des Blutserums richten ihre Wirksamkeit im Grossen und Ganzen unmittelbar gegen die Bakterien selbst. Ganz anders verhält es sich mit derjenigen Klasse von Antikörpern, die uns als die letzte und wohl auch die wichtigste zu besprechen bleibt. Wir meinen die als Antitoxine bezeichneten Stoffe, die ihren Namen davon ableiten, dass sie nicht sowohl auf die Mikroorganismen, als vielmehr auf die von diesen gebildeten Stoffwechselproducte (Toxine) einwirken. Ihre Entdeckung bei Diphtherie und

Tetanus ist das grundlegende Werk Behring's; ihrer weiteren Bearbeitung gab vornehmlich Ehrlich die Richtung. Ehrlich fand in dem Ricin und dem Abrin, zwei eiweissartigen, pflanzlichen Giften, Stoffe, die mit Bakteriengiften weitgehende Aehnlichkeit haben und an denen einzelne Gesetze der Immunität gut zu studiren sind. Ehrlich erkannte aus seinen Experimenten mit diesen Stoffen, dass sich bei der Immunisirung unter der Einwirkung der Krankheitsgifte im kranken Körper Stoffe bilden, die er als Antikörper (Antitoxine) bezeichnet; diese sind in gewissem Sinne Gegengifte, indem sie die Giftwirkung der Krankeitsgifte aufheben, verhindern. Wo diese Antitoxine in genügender Menge vorhanden sind, da besteht Immunität. Beim Immunisiren durch die Bakterien oder ihre Gifte (directes, actives, unmittelbares Immunisiren) bilden sich die Antitoxine entweder aus den Bakterienproducten selbst oder unter ihrem Einfluss aus Substanzen, die im Körper vorgebildet sind.

Bis zur Fertigstellung einer ausreichenden Menge der Antitoxine geht die Krankheit fort. Deshalb erzielen die älteren Immunisirungsmethoden die Immunität stets erst nach geringerer oder stärkerer Erkrankung und nach Ablauf einer gewissen Zeit. Die Immunisirung durch das Serum (passive, mittelbare, indirecte Immunisirung) stellt eine Uebertragung fertig gebildeter Antitoxine dar. Darum setzt diese Methode einerseits keine Erkrankung und andererseits erzielt sie den Impfschutz sofort; dafür ist dieser aber auch viel vergänglicher und hält nur wenige Wochen an.

Woher die Antitoxine stammen, ist nicht ganz aufgeklärt. Die Annahme, dass das Antitoxin direct aus dem zur Immunisirung eingeführten Toxin sich bilde, scheint immer mehr an Boden zu verlieren. Wahrscheinlicher ist, dass im Verlaufe jeder Intoxicationskrankheit das Antitoxin stets neben dem Toxin im Körper producirt wird.

Die antitoxische Wirksamkeit des Serums wird durch Erhitzen auf 60—70° aufgehoben.

Ueber die Art, wie die Antitoxine auf die Bakteriengifte einwirken, ist volle Klarheit noch nicht erzielt worden. Ursprünglich wurde angenommen, dass die Antitoxine die Bakteriengifte zerstören. Die Injection eines Gemisches von antitoxinhaltigem Serum und Bakteriengift erwies sich als unschädlich. Man schloss daraus, dass das Gift durch die Antitoxine des Serums vernichtet wird.

Es stellte sich jedoch bald heraus, dass eine Zerstörung des Giftes durch die Antitoxine nicht stattfindet, dass, um den Ausdruck von Ehrlich zu gebrauchen, in den physiologisch neutralen Toxin- Antitoxingemengen noch beide Componenten als solche enthalten sind. Buchner und Roux nahmen eine Einwirkung des Antitoxins auf die Zellen an, wodurch die letzteren gegen die Intoxication immunisirt würden. Im Gegensatz zu dieser cellulären Anschauung steht die chemische Auffassung von Behring und Ehrlich, dass Toxin und Antitoxin eine Art Doppelverbindung eingehen, die ihrerseits für die Gewebe als unschädlich sich erweist. Der Entscheid in dieser Frage scheint durch die neueren Untersuchungen von Ehrlich über das Ricin und Antiricin endgültig zu Gunsten der chemischen Theorie zu fallen. Das Ricin hat die Eigenschaft, im defibrinirten Blute die rothen Blutkörperchen zusammen zu backen und auf den Boden des Gefässes niederzuschlagen, eine Reaction, bei welcher vitale Vorgänge wohl mit Sicherheit auszuschliessen sind. Ehrlich zeigte nun, dass das Antiricin, welches im Blutserum ricin-immunisirter Thiere vorhanden ist, die Wirkung des Ricins im Reagensglase aufhebt, dass die eigenartigen Gerinnungen nach dem Zusatz von Ricinserum nicht mehr zustande kommen. Ricin und Antiricin müssen sich also hier direct chemisch beeinflusst haben. Weiter war Ehrlich in der Lage den Nachweis zu erbringen, dass die Vereinigung von Toxin und Antitoxin in concentrirten Lösungen weit schneller stattfindet als in verdünnten, dass Wärme den Zusammentritt beschleunigt, Kälte ihn verlangsamt. Da ähnliche Erscheinungen in der Chemie bei der Bildung der Doppelsalze beobachtet werden,

so dürfte es nach Ehrlich wahrscheinlich sein, „dass auch die Neutralisation der Toxine durch Antikörper eine Doppelsalzbildung darstelle."

Die Immunisirung der Säugethiere gegen die Toxine geht immer unter fieberhafter Reaction vor sich und es schien danach, dass eine Antitoxinbildung ohne Fieber nicht möglich wäre. Allein Metschnikoff fand, dass unter sämmtlichen Thieren das Krokodil am ausgiebigsten und am raschesten Antitoxine producirt, trotzdem bei ihm eine Fieberbewegung sich nicht einstellt.

Nach den Untersuchungen von Behring und seinen Mitarbeitern vertheilt sich das Antitoxin bei Menschen und Thieren im Organismus in der Weise, dass nach der Resorption des injicirten Serums, nach der passiven Immunisirung, das Blut aus den Geweben das Antitoxin „gewissermassen auslaugt und aufspeichert". 24 Stunden nach der subcutanen Serumeinverleibung, bei der intravenösen und intraperitonealen Injection bereits nach wenigen Stunden, ist ein Maximum des Antitoxingehalts im Blute nachweisbar. Vom Magen und Darm aus wird Antitoxin nur resorbirt, wenn Schleimhautläsionen vorhanden sind. Der maximale Antitoxingehalt im Blute dauert einige Tage an; dann nimmt allmählich das Blut-Antitoxin mehr und mehr an Menge ab. Es zeigt sich jetzt in der Milch, im Harn u. s. w., bis es schliesslich gänzlich aus dem Körper fortgeschwemmt ist. Die Schnelligkeit, mit der diese Ausscheidung der Antitoxine stattfindet, ist nach den verschiedenen in Betracht kommenden Umständen sehr verschieden. Sie ist um so grösser, je höher die eingespritzte immunisirende Serummenge genommen wurde. Für die Diphtherie hält beim Menschen nach der üblichen Immunisirung mit 250 Antitoxin-Normaleinheiten der Impfschutz etwa nur 4 Wochen an.

Die Darstellung von antitoxischem Serum hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn das Gift, das Toxin der betreffenden Bakterienspecies, bekannt ist und in genügender Stärke hergestellt zu werden vermag. Eine hohe Giftimmunität zu er-

zielen ist bisher in einwandsfreier Weise nur bei Diphtherie, Tetanus, Botulismus, Schlangengift, Ricin und Abrin gelungen.

Wir hatten von den lysogenen und den agglutinirenden Körpern des Serums erwähnt, dass dieselben auch bei normalen Individuen vorkommen. Dasselbe nun gilt für die Antitoxine. Von verschiedenen Autoren wurde auf eine gewisse neutralisirende Wirkung des normalen Pferde- und Menschenserums gegenüber dem Diphtheriegift u. ähnl. m. aufmerksam gemacht. Die natürliche antitoxische Kraft des Blutserums ist aber nur eine ganz schwache; sie erreicht bei Weitem nicht den hohen Grad von Wirksamkeit, den das Serum künstlich giftfest gemachter Thiere zeigt.

Aus der Thatsache, dass Immunität mittelst antitoxinhaltigen Serums übertragen zu werden vermag, ist die Lehre von der Giftfestigkeit als Ursache der Immunität hervorgegangen. In der antitoxischen Eigenschaft des Blutes haben Behring und auch Ehrlich die eigentliche Ursache der erworbenen Immunität gesucht. So bestechend diese Theorie auch ist, alle vorhandenen Thatsachen lassen sich auch mit ihr nicht in Einklang bringen. Wir erinnern an die oben bereits (S. 45) angeführten Fälle von mangelnder Uebereinstimmung zwischen Vorkommen von Antitoxinen im Blute (= immunisirende Fähigkeit des Blutserums) und Vorhandensein von Immunität. Wir erwähnten, dass das Vorkommen von Antitoxinen im Blute der Thiere keineswegs auch einen immunen Zustand der letzteren zu bedingen braucht, dass der Organismus unter Umständen bei erheblicher immunisirender Fähigkeit seines Blutserums nicht nur keine gesteigerte, sondern sogar eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegen die Bakteriengifte (Behring's „Ueberempfindlichkeit") zeigt; während andererseits hohe Immunität bestehen kann, ohne dass Antitoxine im Blute vorhanden sind.

Man ist durch derartige Beobachtungen zur Unterscheidung zwischen „Gewebsimmunität" und Serumimmunität („Antitoxinimmunität") gedrängt worden. Die letztere ist

eine vorübergehende, beruhend auf der Veränderung der Blutmischung durch die circulirenden Antitoxine; die erstere, dauernde, beruht auf einer Veränderung der Gewebe, auf einer Thätigkeit der Zellen, die gegen die Gifte unempfindlich geworden sind. Die Gewebs- oder histogene Immunität ist nicht auf das Vorhandensein von Antitoxinen zu beziehen. Das hoch gegen Tetanus immune Huhn besitzt kein oder nur wenig Antitoxin; sein Blut wird freilich sofort antitoxisch, wenn man ihm Tetanusgift einverleibt.

Neuerdings ist Behring wieder zu seiner ursprünglichen Ansicht zurückgekehrt und hält jede erworbene Giftimmunität, die active sowohl wie die passive, für eine „hämatogene“, d. h. auf der antitoxischen Wirkung des Serums beruhende. Als „histogene“ lässt er nur die natürliche Immunität gegen die bakteriellen Gifte gelten.

Nach Allem sind die Antitoxine für sich allein ebensowenig im Stande, wie die anderen Antikörper oder die Phagocytose, alle Erscheinungen der Immunität zu erklären. Wir haben die Thatsachen, die die Forschung auf dem Gebiete der Immunität in so reicher Menge zu Tage gefördert hat, im Vorstehenden möglichst objectiv zusammengestellt. Dieselben gestatten nicht, eine einheitliche, allgemein gültige Theorie der Immunität aufzustellen; sie machen sogar wahrscheinlich, dass es eine solche gar nicht giebt, dass die Immunität überhaupt keine einheitliche und untheilbare, in allen Fällen auf ein und derselben Grundlage beruhende ist; vielmehr scheint sie in ihrem Wesen wechselnd und vielfach complicirt zu sein, im einen Falle durch diese, im anderen durch jene Ursache, und häufiger noch durch mehrere gemeinsam bedingt zu sein.

Beziehungen zwischen Immunität und Heilung. Bei Scharlach, Masern u. a. m. führt die Krankheitsheilung zur Immunität. Wenn bei anderen Krankheiten, z. B. Pneumonie, Erysipel etc. das einmalige Ueberstehen der Krankheit zum Wiedererkranken geradezu disponirt, so schliesst dies doch keineswegs aus, dass im Moment der Heilung Immu-

nität bestand, eine sog. temporäre Immunität, die nach einigen Tagen oder Wochen schwindet. Es ist in dieser Beziehung bemerkenswerth, dass zuerst für die Pneumonie, später für Typhus, Diphtherie und Cholera der Nachweis geführt worden ist, dass das Blut von Menschen, die in der Reconvalescenz von diesen Krankheiten sich befinden, in vielen Fällen vorübergehend immunisirende Eigenschaften gegenüber der betreffenden Bakterienart im Thierversuch entfaltet. Es scheint danach, als ob die Heilung auch dieser Krankheiten zur Immunität führte, nur ist hier die Immunität — aus bisher nicht aufgeklärten Gründen — eine schnell vorübergehende.

Es hat sich im Thierexperiment nun mit Sicherheit erweisen lassen, dass die Immunisirung auch heilen kann. Mittelst der Serum-Immunisirung kann man, wenn das Serum von genügend stark immunisirten Thieren stammt, noch heilend wirken, auch wenn man erst eine gewisse Zeit nach der Infection eingreift. Am evidentesten lassen sich diese Thatsachen im Experiment wieder am Tetanus erweisen. Man kann mit reichlichen Gaben von Serum tetanusimmunisirter Thiere noch Mäuse und Meerschweinchen retten, die bereits deutlich tetanische Erscheinungen zeigen; wir kommen auf diese Verhältnisse im speciellen Theil (s. Diphtherie und Tetanus) noch näher zu sprechen.

Wir haben danach zwei sicher erwiesene Thatsachen: Einmal besteht bei den menschlichen Intoxicationskrankheiten im Moment der Heilung Immunität, und zweitens vermögen wir durch rechtzeitige Herbeiführung von Immunität experimentell die Infectionen zu heilen. Es darf daraus mit hoher Wahrscheinlichkeit der Schluss gezogen werden, dass auch beim Menschen der Zusammenhang zwischen Heilung und Immunität der ist, dass die Heilung durch den Eintritt der Immunität zu Stande kommt; das Ueberstehen der Krankheit immunisirt den Organismus, die Heilung ist die Folge einer von der Natur bewirkten Immunisirung und speciell die

Krise scheint der Ausdruck einer Heilung durch den plötzlichen Eintritt von Immunität zu sein.

An diese Erkenntniss schliessen sich die therapeutischen Bestrebungen der neuesten Zeit an, die unter dem Namen der Serumtherapie oder Immunisirungstherapie bekannt geworden sind. Es handelt sich darum, den erkrankten Organismus nach der Infection zu immunisiren, d. h. zu heilen, wie die Natur selbst in günstig verlaufenden Fällen von Infectionskrankheiten heilt. Diese Therapie ist natürlich eine specifische, wie auch die Immunität eine specifische ist. Nur braucht man viel mehr Serum zum Heilen als zum Immunisiren, oder aber, was auf dasselbe hinausläuft, das Serum viel stärker immunisirter Thiere. Neuere Versuche von Dönitz mit Tetanusantitoxin zeigen wiederum auf das Evidenteste, dass die zu Heilzwecken erforderliche Serummenge um so grösser wird, je mehr Zeit zwischen der Intoxication und der Einleitung der Serumtherapie verstreicht. Acht Minuten nach der Tetanusvergiftung ist nach Dönitz bereits sechsmal mehr Serum nöthig, um das Thier zu retten, als wenn das Serum sofort nach dem Gifte injicirt wird; nach 1 Stunde beträgt die Heildosis das 24 fache der Anfangsdose; und so weiter, bis schliesslich der Zeitpunkt eintritt, an dem das Thier auch durch die grössten Mengen des stärksten Serums nicht mehr zu retten ist.

Deswegen kommt es bei der Serumgewinnung zu therapeutischen Zwecken vor allem darauf an, die Immunität der blutspendenden Thiere (gewöhnlich werden Pferde benutzt) möglichst hoch zu treiben. Je hochgradiger der Immunisirungsgrad, den man erzielt, um so geringer die Serummenge, die man zum Heilen nöthig hat. Bei dem Hochtreiben der Immunität ist im Auge zu behalten, dass der Immunisirungsvorgang einen wellenförmigen Verlauf nimmt (Brieger und Ehrlich). Direct nach der Einverleibung der nächst höheren Giftdosis nimmt der Immunisirungswerth des Blutserums ab; er bleibt einige wenige Tage auf der niedrigeren Stufe, um allmählich wieder anzusteigen, bis er ein Maximum erreicht.

Von da ab sinkt der Werth wieder, und zeigt schliesslich eine Endzahl, die sich Wochen hindurch auf derselben Höhe hält. Der günstigste Moment, den Thieren neues Toxin zur weiteren Verstärkung der Immunität einzuspritzen, ist dann gegeben, wenn der Serumwerth am höchsten ist, wenn also die meisten Antikörper im Blute kreisen.

Die Bemühungen der Heilserumtherapie haben bereits practische Resultate in grossem Umfange bei der Diphtherie gezeitigt; beim Tetanus sind die Erfolge noch zweifelhaft. Wir kommen im speciellen Theile, bei Besprechung dieser beiden Krankheiten, eingehend auf die Gewinnung, Berechnung und Dosirung des Heilserums zurück.

Natürlich ist die Immunisirung nicht der einzige Weg, den therapeutische Bestrebungen gegenüber den Bakterienkrankheiten verfolgen können. Es vermag eine Infectionskrankheit auch dadurch zu enden, dass die Bakterien im Körper absterben. Man könnte somit heilen, vermöchte man die Infectionserreger durch eine innere Desinfection innerhalb des Körpers zu tödten. So zahllose Antiseptica wir aber besitzen und so prompt diese auch die Bakterien im Reagensglase tödten, im lebenden Körper sind sie nicht zu verwerthen, weil sie hier entweder versagen, oder aber — in der nöthigen Stärke gegeben — nicht nur die Bakterien, sondern auch die Körperzellen vernichten. Die Möglichkeit aber, dass ein Desinficiens sich findet, welches nur die Bakterien tödtet, ohne die Gewebe anzugreifen, bleibt durchaus offen.

IV. Züchtungs- und Untersuchungsmethoden.

Sterilisation.

Um die einzelnen Bakterienarten genau in ihrem Entwicklungsgang verfolgen und am Thier mit ihnen experimentiren zu können, müssen wir sie in Reinculturen besitzen.

Bei dem Anlegen solcher Reinculturen muss auf das Peinlichste darauf Bedacht genommen werden, die zahlreichen Bakterienkeime, die überall in unserer Umgebung vorhanden sind, sicher fernzuhalten. Die Instrumente, mit welchen wir arbeiten, die Nährlösungen und Gefässe, welche den Bakterien als Entwicklungsstätte dienen sollen, müssen absolut keimfrei, steril, sein. Zu ihrer Sterilisation können wir die antiseptischen Mittel nicht anwenden, weil durch den Zusatz keimtödtender oder entwicklungshemmender Substanzen die Nährmedien für Züchtungszwecke selbstverständlich ungeeignet werden. Wir nehmen deshalb zur Sterilisation aller für die Cultur von Bakterien dienenden Materialien ausschliesslich die Hitze zu Hülfe und zwar sowohl die trockne Hitze als auch die feuchte, den strömenden Wasserdampf.

Trockne Hitze: Da die trockne Hitze nur sehr langsam in das Innere von Gegenständen eindringt, so findet sie zur Sterilisation in der Hauptsache nur bei Gegenständen von geringem Volumen Anwendung; so werden die Platindrähte direct durch Ausglühen in der Spirituslampe oder im Bunsenbrenner sterilisirt, die anderen Instrumente, indem man sie unmittelbar über der Flamme etwa 1 Minute hin und her bewegt. Glas- und andere Gegenstände, welche höhere Temperaturen aushalten, werden in einen doppelwandigen, mit Asbest bekleideten Schwarzblechkasten gebracht (Trockenschrank), der durch einen darunter angebrachten kräftigen Gasbrenner auf 150—170° angeheizt wird. Nach $^1/_2$stündigem Verweilen in einem derartigen heissen Luftbad von 150 bis 160° sind auch die widerstandsfähigsten Sporen vernichtet. Es genügt übrigens bei dieser Art der Sterilisation, den Trockenschrank, in dem die zu sterilisirenden Gegenstände (Gläser, Watte, Metallgegenstände) untergebracht sind, so lange zu erhitzen, bis das in seinem Dach angebrachte Thermometer 170° angiebt. Dann wird das Gas ausgedreht und nach vollständiger Abkühlung des Apparates der jetzt sterile Inhalt entnommen.

Strömender Dampf: Die meisten Gegenstände jedoch, mit denen wir arbeiten, insbesondere die Nährlösungen, ertragen die Sterilisation durch so hohe trockne Hitze nicht; sie werden deshalb durch den strömenden Wasserdampf keimfrei gemacht. Zu diesem Zweck kommen sie in einen cylinderförmigen Apparat von Weiss- oder Kupferblech, dessen Aussenfläche mit Filz resp. Asbest überzogen ist (Koch-scher Dampfkochtopf). Der Topf ist durch einen Rost in einen oberen grösseren und in einen unteren kleineren Raum getheilt; der obere nimmt die zu sterilisirenden Sachen auf, im unteren befindet sich das Wasser. Es wird nun der Boden des Cylinders angeheizt, das Wasser kommt ins Sieden und der sich entwickelnde Dampf strömt durch das trennende Gitter in den oberen Sterilisationsraum des Topfes, der durch einen lose aufsitzenden Deckel (Helm) verschlossen ist. Ein $1/_2$—1stündiger Aufenthalt im strömenden Dampf, je nach der Menge der Flüssigkeiten oder der Grösse der Gegenstände, die sterilisirt werden sollen, genügt in der Regel, um dieselben von Keimen zu befreien.

Zweckmässig ist es, wenn Wasserleitung zur Verfügung steht, den Koch'schen Dampfkochtopf mit einem constanten Wasserbade zu verbinden. Zur Sterilisirung mit gespanntem Dampf von 110° (fast $1/_2$ Atmosphäre Ueberdruck) oder 120° (1 Atmosphäre Ueberdruck) braucht man besondere Digestoren (Autoclaven), deren Anschaffung ziemlich kostspielig ist. Die Desinfection unter erhöhtem Druck hat den grossen Vortheil, dass sie viel rascher von Statten geht; bei 120° sind etwa 15—20 Minuten erforderlich, um alle Keime zu vernichten, selbst die besonders resistenten Sporen einiger Futter- und Erdbacillen, die der ungespannte Dampf auch bei 5stündiger Einwirkung noch nicht mit Sicherheit abtödtet. Man hat der Desinfection mit gespanntem Wasserdampf den Vorwurf gemacht, dass sie nicht sicher sterilisire, weil nicht überall im Autoclaven eine gleichmässig hohe Temperatur von 120° herrsche. Dieser Einwand ist aber nicht berechtigt. Man braucht nur dafür zu sorgen, dass keine Spur von Luft

im Apparat zurückbleibt; zu diesem Zweck schliesse man das Ventil erst, nachdem bereits 5 Minuten lang kräftige Dampfentwicklung stattgefunden hat.

Die Sterilisation gewisser eiweisshaltiger Flüssigkeiten bedarf besonderer Vorsichtsmaassregeln. Strömenden oder gar gespannten Wasserdampf darf man hier nicht anwenden, da sonst Gerinnung eintreten würde. Man muss deshalb zur sogen. fractionirten oder discontinuirlichen Sterilisation (nach Tyndall) seine Zuflucht nehmen. Man bringt die zu desinficirenden Flüssigkeiten für 4 bis 5 Stunden in eine constante Temperatur von 56—58°. Durch 4stündige Einwirkung einer Temperatur von 58° werden die meisten ausgewachsenen Bakterien getödtet; den infolge ihrer grösseren Widerstandsfähigkeit übriggebliebenen Sporen nun lässt man Zeit auszukeimen, indem man die Flüssigkeit 24 Stunden sich selbst überlässt. Nach Ablauf dieser Frist lässt man sie wieder 4 Stunden bei 56—58° und diese Behandlung wiederholt sich täglich eine ganze Woche hindurch; dann sollen aus allen Sporen Bakterien geworden und die neu entstandenen Bakterien sämmtlich vernichtet sein.

Diese Methode ist aber nicht unter allen Umständen zuverlässig, da auch nach Ablauf einer Woche noch Sporen auftreten können. Es erscheint besser, die zu desinficirenden eiweisshaltigen Flüssigkeiten (Blutserum u. a.) in kleinen Mengen auf Reagensröhrchen oder ähnl. zu vertheilen, sie nur einmal für längere Zeit (4—6 Stunden) auf 56 bis 58° zu erwärmen und dann für 2 Tage in den Brütofen bei 37° zu stellen. Die Gläser, in denen Verunreinigungen auftreten, werden ausgesondert. Bei sauberem Arbeiten ist die Zahl der sich trübenden Röhrchen selten eine grosse. Gegen die thermophilen Bakterien (S. 5) gewährt die fractionirte Sterilisation natürlich keinen Schutz.

Nach stattgefundener Sterilisation müssen die Gefässe und Nährlösungen selbstverständlich gegen jede nachträgliche Verunreiniguug, besonders gegen die Luftkeime, geschützt werden. Man verschliesst zu diesem Zwecke schon vor dem

Einfüllen die Oeffnung der Gefässe einfach mit einem Wattepfropf, sterilisirt sie durch trocknes Erhitzen auf 170° und füllt die Flüssigkeit in die so keimfrei gemachten Röhrchen. Die Watte filtrirt die Luft, hält deren Keime zurück. Nur wenn Schimmelpilzkeime auf den Wattepfropf fallen, so können sie unter Umständen, wenn die Röhrchen wochenlang bewahrt werden, die Watte mit ihren Mycelfäden durchwachsen. Man beugt diesem sehr unliebsamen Ereigniss vor, indem man die überstehende Watte abschneidet, abbrennt und dann eine eng anliegende Gummikappe, die in 1prom. Sublimatlösung vorher desinficirt ist, darüberzieht.

Bereitung der Nährböden.

Während man in der Zeit vor Robert Koch fast ausschliesslich auf die Verwendung von flüssigen Nährsubstraten angewiesen war, schuf Koch durch Zusatz von gelatinirenden, d. h. bei Erwärmung flüssig, bei nachfolgender Abkühlung wieder fest werdenden Substanzen zu der Nährlösung feste und zugleich durchsichtige Nährböden, welche die Möglichkeit gewähren, die einzelnen Bakteriencolonien von einander zu isoliren und ihre Entwicklung zu beobachten.

Die Nährböden, welche hauptsächlich der Züchtung der pathogenen Bakterienarten dienen, sind: Bouillon, Gelatine, Agar-Agar, Blutserum und die Kartoffel.

a) Herstellung der Bouillon (Löffler). Man lässt 1 Pfund gehacktes, von Fett und Sehnen befreites Rind- oder Kalbfleisch 12—24 Stunden mit 1 Liter Wasser maceriren (bei Sommertemperatur im Eisschrank); das Gemenge wird mit Hilfe einer Presse oder einfach mit den Händen durch ein reines Tuch ausgepresst, bis man 1 Liter Fleischwasser erhält. Bekommt man eine geringere Menge, so wird auf 1 Liter Flüssigkeit nachgefüllt. Dieses Fleischwasser ist der Ausgangspunkt nicht allein für die Bereitung der Löffler-schen Bouillon, sondern auch für eine ganze Reihe anderer Nährböden. Statt des Fleischwassers kann auch eine 5proc. Lösung von Liebig's Fleischextract benutzt werden. Dem

Fleischwasser werden 10 g Pepton (1 pCt.) und 5 g Kochsalz ($^1/_2$ pCt.) zugesetzt und das Ganze dann im Emailletopf auf offenem Feuer erhitzt, bis Pepton und Kochsalz sich gelöst haben; dabei fallen zugleich die gerinnbaren Eiweisskörper aus. Die auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmenden Gerinnsel werden mit dem Kochlöffel abgeschöpft, und die Flüssigkeit durch ein vorher mit destillirtem Wasser angefeuchtetes Faltenfilter filtrirt. Die erhaltene Lösung muss vollständig klar sein und sauer reagiren. Jetzt wird die Lösung mit Natronlauge, gegen Schluss besser mit Natriumcarbonat, schwach, aber deutlich alkalisch gemacht. Um die hierbei ausfallenden Erdphosphate zusammenzuballen, wird die Flüssigkeit noch einmal 1 Stunde lang im Autoclaven bei 110° oder im Dampfkochtopf 2 Stunden lang auf 100° erhitzt, dann die noch heisse Lösung filtrirt, das Filtrat nach dem Erkalten noch einmal filtrirt und mit destillirtem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt. Die fertige Bouillon muss bernsteingelb, durchsichtig sein und schwach alkalische Reaction geben. Ist das letztere nicht der Fall, so muss die Reaction unbedingt richtig gestellt werden. Man füllt die Bouillon nun in die mit Wattepfropf verschlossenen Reagensröhrchen oder Erlenmeyer'schen Kölbchen ein, die am besten vorher im Trockenschrank sterilisirt sind; in jedes Röhrchen kommen 10—15 ccm, in die Kolben 50—100 ccm, je nach der Grösse. Zum Schluss werden die fertigen Bouillonröhrchen resp. -Kölbchen 1 Stunde im strömenden Dampfe sterilisirt. Die Bouillon erhält manchmal zur Züchtung besonderer Arten noch besondere Zusätze, so Traubenzucker in einer Menge von 2 pCt. (Traubenzuckerbouillon), oder Glycerin 4—6 pCt. (Glycerinbouillon). Zweckmässig ist es, eine sterile 10proc. Traubenzuckerlösung vorräthig zu halten, von der man auf je 1 Liter 20 ccm zusetzt und zwar erst kurz vor dem Einfüllen in Reagensgläser, um die bei längerer Erhitzung auftretende Karamelisirung des Traubenzuckers möglichst zu beschränken. Sterilisirt wird die Traubenzuckerbouillon am besten durch je 10 Minuten langes Erhitzen im Dampfkoch-

topf an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Um zu erkennen, ob eine bestimmte Bakterienart Säure bildet, kann man der Bouillon einige Tropfen steriler Lacmustinctur hinzufügen.

b) Herstellung von Gelatine. Man verfährt genau wie bei der Anfertigung der Bouillon, nur werden zu je 1 Liter Fleischwasser noch 100 g (10 pCt.) Gelatine beigefügt; es folgt das Lösen durch Kochen im Dampfkochtopf, das Alkalischmachen, Zusatz von einem Hühnereiweiss, 1stündiges Kochen, Filtriren. Auch bei der Gelatine muss nach dem Kochen die Reaction nachgeprüft werden. Derartig hergestellte Gelatine bleibt fest bis etwa auf 24°. Will man Gelatine verwenden, die noch bei höherer Temperatur (27—28°) einen festen Nährboden darstellt, so muss man zur Herstellung derselben eine Modification des Verfahrens wählen, bei der die Erhitzung möglichst auf ein Minimum reducirt wird. Forster hat festgestellt, dass der Erstarrungspunkt der Gelatine für je 1stündiges Erhitzen um etwa 2° herabgesetzt wird. Die zweckmässigste Methode der Gelatinebereitung ist danach folgende: Man geht aus von der fertigen Löffler-schen Nährbouillon und setzt zu 1 Liter derselben, die im Kessel auf kleiner Flamme auf ca. 60° angewärmt wird, 100 g in Streifen geschnittener käuflicher Gelatine zu. Unter fortwährendem Umrühren lässt man zur vollständigen Lösung der Gelatine etwa 7 Minuten kochen. Darauf wird die durch die Gelatine stark sauer gewordene Flüssigkeit vorsichtig alkalisch gemacht und nach Zusatz von einem Eiweiss 15 Minuten im Papin'schen Topf gekocht, dann im Wasserbad bei 60° in einen grossen Kolben filtrirt und auf Reagensgläser (à 10 ccm) vertheilt. Die Gläschen werden zur Sterilisation dann in den Papin'schen Topf gebracht und 15 Minuten in demselben sterilisirt. Zweckmässig setzt man sie dazu in ein Blechgestell, in dem die Röhrchen getrennt stehen, so dass jedes ganz vom Wasser umspült ist; zur schnelleren Erwärmung wird das Gestell im Dampfkochtopf anfänglich gedreht. Die so gewonnene Nährgelatine ist vollständig klar, bleibt bei 27 bis 28° noch fest und ist stets steril. Man lässt sie sowohl

in Säulchen wie in schräger Schicht erstarren, um sie nach Belieben später zu Stich- oder Strichculturen benutzen zu können. Der Verflüssigungspunkt der Gelatine erhöht sich noch um 1—2°, wenn man die Gelatine vor dem Gebrauch noch 24 Stunden ruhig liegen lässt (Forster).

Für besondere Zwecke (Hefezüchtung), für die eine Gelatine von saurer Beschaffenheit erforderlich ist, dient die Kartoffelgelatine oder Bierwürzgelatine. Zur Herstellung der ersteren nimmt man 500 g gereinigte, geschälte und zerriebene Kartoffeln und lässt diese mit 1 Liter Wasser 3 bis 4 Stunden stehen. Der ausgepresste und filtrirte Saft, das Kartoffelwasser, wird 1 Stunde bei 110° (oder 15—20 Minuten bei 120°) im Autoclaven sterilisirt und dann — statt der Bouillon — zum Ausgangspunkt für die Herstellung der Gelatine benutzt. Zur Bereitung der Bierwürzgelatine nimmt man statt des Kartoffelwassers die in jeder Mälzerei käufliche Bierwürze, die man sterilisirt und dann wie die Bouillon weiter behandelt. Ein Unterschied gegenüber der Herstellung der einfachen Gelatine ergiebt sich nur beim Alkalischmachen; man setzt nur so viel Normal-Natronlauge zu, bis die ursprüngliche schwach saure Reaction des Kartoffelwassers resp. der Bierwürze erreicht ist.

Von Elsner ist vor Kurzem zum Zweck der Züchtung von Typhusbacillen direct aus den Fäces eine besondere Modification der Kartoffelgelatine durch Zusatz von 1 pCt. Jodkalium angegeben worden. Am besten setzt man mittelst steriler Pipette $^1/_2$ ccm einer keimfreien 20proc. Lösung von Jodkali zu 10 ccm Kartoffelgelatine direct vor dem Gebrauch zu.

c) Herstellung von Agar-Agar. Statt der Gelatine werden dem Pepton - Kochsalz - Fleischwasser 1,2—1,5 pCt. Agar-Agar zugesetzt; es ist dies eine Pflanzengallerte aus japanischen und ostindischen Seetangen. Am zweckmässigsten verwendet man hierzu gepulvertes Agar-Agar und nicht das in Stangen, da die letzteren sehr langer Zeit zu ihrer Auflösung bedürfen. Nach Zusatz von 5—10 g Gummi arabicum, um das Festkleben des Agars am Glase zu ermöglichen, und

Schmelzen des Gemenges im Dampfkochtopf (2—3 Stunden) wird dasselbe in bekannter Weise alkalisch gemacht, 1 Eiweiss zugefügt, nochmals 1 Stunde gekocht und dann filtrirt. Da das Agar bereits bei 39° gerinnt, kann die Filtration selbstverständlich nicht bei gewöhnlicher Zimmertemperatur vorgenommen werden. Man stellt am besten Kolben nebst Trichter wieder in den in vollem Betrieb sich befindenden Dampfkochtopf. Die Filtration dauert aber selbst in diesem noch einige Stunden. Oder man filtrirt den Nähragar im Warmwassertrichter, einem durch einen Deckel geschlossenen Kupfergefäss, in welchem sich ein Metalltrichter befindet, in den ein Glastrichter hineingesetzt werden kann; der Metalltrichter ist durch einen Messingdeckel abgeschlossen, um Verdampfung zu vermeiden; mittelst eines Thermoregulators wird das den Aussentrichter füllende Wasser beständig auf einer Temperatur von 60—70° gehalten. Das fertige Agar wird genau wie Bouillon und Gelatine in Reagensröhrchen abgefüllt und durch 1stündiges Kochen im Dampfkochtopf sterilisirt. Darauf lässt man es in schräger Lage, um eine möglichst grosse Impffläche zu gewinnen, oder für Anaerobenzüchtung in ganz hoher Schicht erstarren. Beim Festwerden presst das Agar etwas Wasser aus, das sogen. Condensationswasser.

Gelatine und Agar-Agar können ebenso wie die Bouillon mit allen möglichen Zusätzen versehen werden, mit Traubenzucker 2 pCt., Glycerin 4—6 pCt. u. s. w. Besonders das Glycerinagar spielt in der bakteriologischen Technik eine grosse Rolle. Es ist ein vortrefflicher Nährboden, der für sehr viele pathogene Arten passt.

Für besondere Zwecke, so für die Züchtung von Gonokokken und Influenzabacillen, empfiehlt sich die Herstellung von Blutagar. Man streicht auf die Oberfläche des Agars mittelst der Platinöse einige Tropfen steril aufgefangenen menschlichen oder Taubenblutes auf, stellt die Röhrchen für 1—2 Tage bei 37° in den Brütofen und sondert die verunreinigten aus. In gleicher Weise kann zur Herstellung von Hämoglobinagar Hämoglobinlösung auf die Agaroberfläche

gebracht werden. Die Hämoglobinlösung bereitet man sich auf folgende Art: Man lässt steril aufgefangenes Blut mit einem Ueberschuss von physiologischer Kochsalzlösung 24 Stunden in der Kälte stehen, bringt den aus rothen Blutkörperchen bestehenden Bodensatz mit nicht zu viel Wasser in einen Scheidetrichter, giesst fast ebensoviel Aether hinzu, schüttelt gut, jedoch nicht zu heftig, um und filtrirt die abgelassene dunkelrothe, wässrige Lösung schnell. Ein Tropfen derselben wird mit der Platinöse auf die Oberfläche des Agars verstrichen.

d) Die Herstellung von flüssigem Blutserum zu Culturzwecken erfordert ein ziemlich umständliches Verfahren. Man fängt das Blut der betreffenden Thiere nach Durchschneiden der Carotis (beim Schlachten) in hohen sterilisirten Glascylindern auf und lässt es 2 Tage auf Eis stehen, damit das Serum sich vom Blutkuchen vollständig absetzt. Das Serum wird dann mittelst sterilisirter Pipetten in desinficirte Reagensröhrchen vertheilt und einige Tage in den Brütofen bei 37° gebracht; es wird hierdurch festgestellt, ob alle diese Manipulationen auch mit voller Sauberkeit vorgenommen worden sind, d. h. ob das Serum noch keimfrei ist. Wenn dies der Fall, bleibt das Blutserum im Brütofen vollständig klar. Die sich trübenden Röhrchen werden ausgeschieden. Um nun aus dem flüssigen Blutserum einen festen Nährboden zu machen, bringt man die Röhrchen in schräger Lage in den Papin'schen Dampfkochtopf und lässt hier rasch erstarren. Dann werden die Röhrchen an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 10 Minuten lang bei 100° sterilisirt.

Zur Herstellung von Serumplatten wird das flüssige Serum in sterilisirte Petri'sche Schalen ausgegossen, die dann in gleicher Weise, wie die Serumröhrchen, zum Erstarren gebracht und sterilisirt werden. Das störende Condenswasser kann man von der Oberfläche der Platten entfernen, indem man diese in umgekehrter Lage auf 48 Stunden in den Brütofen bei 37° stellt.

Menschliches Blutserum gewinnt man entweder durch Aderlass oder aus Placenten; man desinficirt, nachdem das Kind abgenabelt ist, das mütterliche Ende der Nabelschnur mit Sublimat, spült mit destillirtem Wasser ab, schneidet oberhalb der unterbundenen Stelle durch und lässt das Blut in sterilisirte Kölbchen laufen. Die Zubereitung zu Nährböden vollzieht sich ganz in der oben beschriebenen Weise. Mit besonderem Vortheil lässt sich für manche Zwecke (Diphtheriediagnose) ein Gemisch von 3 Theilen Hammelblutserum mit 1 Theil 1proc. Traubenzuckerbouillon (Löffler'sches Blutserum) verwenden, das in gleicher Weise wie gewöhnliches Blutserum in Röhrchen oder Platten zum Erstarren gebracht und sterilisirt wird.

Blutserum-Agar (Blutserum-Glycerinagar), das ebenfalls für besondere Zwecke mit Nutzen gebraucht wird, bereitet man durch Mischen von verflüssigtem und auf 40° abgekühltem Agar resp. Glycerinagar mit der gleichen oder halb so grossen Menge auf 40° erwärmten sterilen flüssigen Blutserums. Das Gemisch wird in Reagensröhrchen oder Petri'schen Schalen zum raschen Erstarren gebracht.

e) Die Zubereitung der Kartoffel. Die Kartoffeln bieten für viele Zwecke einen ausgezeichneten Nährboden dar. Ihre Bereitung kann auf verschiedene Art erfolgen. Man reinigt grosse Kartoffeln gründlich mit der Bürste und Sublimat, befreit sie sorgfältig von der Schale, den sogen. Faulflecken und Augen und schneidet aus ihnen ca. 1 cm dicke Scheiben, die in gläserne Doppelschalen gelegt werden. Die Schalen mit den Kartoffelscheiben werden dann eine Stunde lang im gespannten Dampf von 110° oder 15—20 Minuten bei 120° gekocht. Oder aber man schneidet aus Kartoffeln geeignete abgeschrägte Stücke heraus, bringt diese in Reagensgläser, die unten mit etwas Watte versehen sind, und sterilisirt das Ganze in gleicher Weise. Die Watte am Boden des Reagensglases hat den Zweck, die beim Kochen austretende Flüssigkeit aufzusaugen und mit Hilfe derselben die Kartoffel

später feucht zu erhalten. Roux hat besondere Röhrchen für Kartoffelculturen angegeben, die in der Nähe des Bodens eine verengte Stelle besitzen. Auf dem Falz derselben liegen die Kartoffelstückchen; der untere Theil des Gläschens wird zum Feuchthalten der Kartoffeloberfläche mit steriler Kochsalzlösung gefüllt. Statt der Kochsalzlösung werden für besondere Zwecke auch andere Flüssigkeiten benutzt; so geben Kartoffelstückchen, die in oben beschriebener Weise in 5proc. Glycerinlösung gerade hineinreichen, einen ausgezeichneten Nährboden für Tuberkelbacillen.

Da das lange Verweilen im Dampfe die Schnittoberfläche der Kartoffel stets mehr oder weniger stark verändert, ist es besser, die Kartoffel im Ganzen zu kochen und die gekochte erst zu durchschneiden. Man reinigt dazu die ungeschälten Kartoffeln gründlich mit Bürste und Sublimat, schneidet die sogen. Augen heraus und sterilisirt während 2 × 2 Stunden im Dampfkochtopf an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, oder einfacher und besser eine Stunde lang im Autoclaven bei 110° (resp. 20 Minuten bei 120°). Die Kartoffeln müssen deswegen so energisch sterilisirt werden, weil gerade auf ihnen besondere Bacillen vorkommen, die sich durch eine ausserordentliche Resistenz ihrer Sporen auszeichnen (rother Kartoffelbacillus). Darauf desinficirt man sich die Hände gründlich mit Seife, Alkohol, Sublimat, nimmt die noch heisse Kartoffel mit den von Sublimat feuchten Fingern heraus und zerschneidet sie mit ausgeglühtem Messer in zwei gleiche Hälften. Diese werden in feuchten Kammern, deren einzelne Glasschalen mit Sublimat desinficirt sind, auf sterilen Gummiringen liegend aufbewahrt.

f) Peptonwasser. Für die Choleradiagnose ist eine Lösung von 1 pCt. Pepton und 1 pCt. Kochsalz in destillirtem Wasser erforderlich. Man macht dieselbe alkalisch, sterilisirt 1 Stunde lang im Dampfkochtopf und hält sie in Reagensröhrchen oder besser noch in sogen. Pasteur'schen Kolben vorräthig. Letztere sind durch einen in eine Röhre ausgezogenen Glashelm verschlossen, wodurch Verdampfung des Wassers

verhütet wird, und gewähren den sich entwickelnden Bakterien eine grosse Flüssigkeitsoberfläche.

Für Wasseruntersuchungen, auch um Choleravibrionen aus Wasser zu züchten, hält man eine 25proc. Pepton- und Kochsalzlösung bereit, die zu je 4 ccm in Reagensgläschen aufbewahrt wird. Giesst man den Inhalt eines solchen Röhrchens zu 100 ccm des zu untersuchenden Wassers, so ist sofort die 1proc. Peptonkochsalzlösung fertig, die man nach dem Alkalischmachen als sogen. „Anreicherungs"lösung benutzen kann.

g) Milch wird ebenfalls sehr häufig als Nährboden benutzt. Man füllt die frische Milch in Reagensgläser oder Erlenmeyer'sche Kölbchen, die mit Wattepfropf versehen und sterilisirt sind. Um sie von ihren Keimen zu befreien, werden diese Milchgläser dreimal je 1 Stunde im Dampfkochtopf oder einmal im Autoclaven bei 110° resp. 120° gekocht.

h) Zur Beurtheilung der Frage, ob eine bestimmte Bakterienart bei ihrer Entwickelung Säure oder Alkali producirt, bedient man sich mit Vortheil der Petruschky'schen Molke. Man mischt 1 Liter Milch mit der gleichen Menge Wassers, bringt durch möglichst geringen Säurezusatz (Essigsäure) die Milch zum Gerinnen, filtrirt, neutralisirt das Filtrat durch Natroncarbonat und erwärmt zum Kochen. Hierbei stellt sich in der Regel die saure Reaction wieder her, es entsteht eine Trübung, die abfiltrirt wird. Dann kocht man abermals, neutralisirt mit steriler Natriumcarbonatlösung und setzt bis zur schwach violetten Färbung sterile Lacmustinctur hinzu.

i) Von selteneren, nur zu besonderen Zwecken verwandten Nährböden seien kurz erwähnt der Brodbrei (gedörrtes Brod zu Pulver zerrieben, in Erlenmeyer'schen Kölbchen mit soviel destillirtem Wasser versetzt, dass ein gleichmässiger weicher Brei entsteht, und dreimal 1 Stunde im Dampfkochtopf sterilisirt), der besonders der Züchtung der Schimmelpilze dient; ferner der Reisbrei (Soyka) (gekoch-

ter Milchreis in Doppelschälchen sterilisirt), welcher gut zur Anlegung von Dauerculturen sich eignet; das Heuinfus, Decocte von Backpflaumen u. a., die als flüssige Nährböden oder mit Gelatine oder Agar vermischt zur Verwendung kommen.

k) Eine Sonderstellung unter den Nährböden nehmen die eiweissfreien ein; die Zusammensetzung des am häufigsten gebrauchten, von Uschinsky angegebenen ist mit einer Modification von Fränkel folgende:

Kaliumbiphosphat . . .	2,0
Kochsalz	5,0
Milchsaures Ammonium .	6,0
Asparagin	4,0

Das Ganze wird in 1 Liter Wasser gelöst und sterilisirt.

Züchtungsmethoden.

In der Natur und in den Krankheitsproducten treffen wir die einzelnen Bakterienarten nur selten isolirt, getrennt; meistens finden sich mehrere Species im Untersuchungsmaterial neben einander vor. Es kommt nun für unsere Untersuchungen vor allem darauf an, aus einem derartigen Bakteriengemenge die verschiedenen Arten von einander gesondert zur Darstellung zu bringen, sie in Reincultur zu züchten. Dies ermöglichen die von Koch in die Bakteriologie eingeführten Methoden. Das Wesen derselben besteht darin, dass man einen flüssig gemachten festen Nährboden mit einer Spur des zu untersuchenden Bakteriengemenges beschickt, dieses darin gut, d. h. möglichst gleichmässig vertheilt und das Gemisch dann auf einer grossen sterilen Glasplatte weit ausbreitet. Das flüssige Nährmaterial wird bei Zimmertemperatur wieder fest, überzieht in dünner Schicht die Platte. Die Bakterien entwickeln sich nun in dieser Schicht, aber nicht regellos durch- und nebeneinander, wie im Röhrchen mit flüssigem Inhalt, sondern räumlich von einander getrennt. An jeder Stelle, an welcher in der erstarrenden Masse ein Bakterienkeim haften geblieben ist, kommt es zur gesonderten Ent-

wicklung dieses Keimes; derselbe vermehrt sich und bildet für sich eine besondere Colonie. Man hat dadurch die Möglichkeit, die Entwicklung, das Wachsthum der einzelnen Keime auch unter dem Mikroskop zu beobachten und die Colonien einer einzelnen Bakterienspecies weiter zu verarbeiten.

Die Einzelheiten des Koch'schen Plattenverfahrens stellen sich folgendermassen dar: Mit Hülfe eines in einen Glasstab eingeschmolzenen Platindrahtes wird eine Spur des zu untersuchenden Materials in ein Gelatineröhrchen gebracht, dessen Inhalt vorher durch Einstellen in Wasser von 30 bis 40° verflüssigt worden ist. Der Platindraht muss selbstverständlich vor dem Gebrauch in einer Gas- oder Spiritusflamme geglüht sein, um von den anhaftenden Keimen befreit zu werden. Bei stark bakterienhaltigem Material genügt es, die Spitze des geglühten Drahtes einzutauchen, bei spärlicherem Vorhandensein der Bakterien ist es besser, den Platindraht vor dem Glühen in eine kleine Oese auszubiegen, die mehr von dem Material fasst. Soll eine feste, compacte Substanz auf ihren Bakteriengehalt geprüft werden, so zerkleinert man dieselbe zuerst mit einem in der Flamme sterilisirten und später wieder abgekühlten Glasstab in einem ebenso behandelten Uhrschälchen, verreibt sie mit steriler Bouillon oder Wasser und entnimmt dann eine Probe mit dem geglühten Platindraht. Handelt es sich um besonders zähe Substanzen, so thut man gut, eine Reibschale und Pistill durch trockene Sterilisation oder auch durch die Flamme keimfrei zu machen, bedeckt das Ganze mit einem sterilen Papier, das in der Mitte ein Loch für den Stiel des Pistills hat. Nun verreibt man das Material mit dem Pistill so lange, bis man eine vollständig gleichmässige Emulsion hergestellt hat, während zugleich das daraufgelegte Stück Papier das Hineinfallen von Keimen aus der Luft verhütet. Das Röhrchen mit der verflüssigten Gelatine nimmt man nun in die linke Hand, deren Handteller nach oben schaut, zwischen Daumen und Zeigefinger; man zieht unter

leichtem Drehen mit der Rechten den Wattepfropf heraus, klemmt denselben mit seiner obersten Partie, die immer ausserhalb des Glases sich befindet, zwischen linken Zeige- und Mittelfinger fest und führt nun den mit dem gut vertheilten Untersuchungsmaterial beschickten Platindraht in die Nährgelatine hinein, wobei man sorgfältig darauf achten muss, mit dem Draht nicht an den Wandungen des Röhrchens anzustossen. Der Platindraht wird herausgezogen und sofort ausgeglüht. Man vertheilt das eingeführte Material in der flüssigen Gelatine möglichst innig und möglichst gleichmässig durch wiederholtes Schütteln, Drehen, Neigen und plötzliches Wiederaufrichten des wieder mit dem Wattepfropf verschlossenen Gelatineröhrchens. Man könnte nun den Nährboden zum Erstarren auf eine Platte ausgiessen; man pflegt dies aber noch nicht zu thun, weil für gewöhnlich in dem ersten Gelatineröhrchen, oder wie man dasselbe auch nennt, im Originalröhrchen, zu viele Bakterien vorhanden sind und deshalb auf der Platte die Colonien zu dicht gedrängt nebeneinander sich entwickeln würden. Man legt deshalb noch eine erste und eine zweite Verdünnung an. Man nimmt zu diesem Zweck das bereits beschickte Originalröhrchen zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand, ein neues (bei 40°) verflüssigtes Gelatineröhrchen zwischen Zeige- und Mittelfinger, zieht die Wattepfröpfe heraus, hält den ersten zwischen Mittel- und Ringfinger, den zweiten zwischen Ring- und kleinem Finger und bringt hintereinander mit dem geglühten Platindraht 3 Oesen des flüssigen Inhalts aus dem Originalröhrchen in das 2. Gelatineröhrchen (I. Verdünnung).

Nach tüchtigem Schütteln des inzwischen wieder verschlossenen Röhrchens in der oben beschriebenen Weise wird von der I. Verdünnung genau ebenso mit drei Oesen ein drittes flüssiges Gelatineröhrchen geimpft (II. Verdünnung). Vorher schon sind viereckige Glasplatten in Eisenblechbüchsen (sog. Plattentaschen) im Trockenschrank sterilisirt worden und man bringt nun eine dieser Platten, indem man sie vorsichtig an den Rändern mit den Fingern oder besser mit

geglühter Zange anfasst, auf eine Scheibe, welche eine mit Eis gefüllte Schale bedeckt. Ueber die Platte stellt man, um die Luftinfection möglichst einzuschränken, eine in Sublimat getauchte Glasglocke. Die ganze Vorrichtung steht zweckmässig auf einem Nivellirapparat. Aus dem Originalröhrchen entfernt man jetzt rasch den Wattepfropf, zieht den Rand des Glases durch die Flamme, lässt kurze Zeit abkühlen, giesst nach Aufheben der Glasglocke die ganze Gelatinemenge auf die Mitte der Glasplatte und verstreicht sie dort gleichmässig mit dem Glasrande, wobei man bestrebt ist, ringsum auf der Platte einen Saum von 1 cm freizulassen. Manche dieser Glasplatten haben in etwa 1 cm Entfernung vom Rand einen ca. 1 mm hohen Emailwall, welcher das Ueberfliessen verhindern soll. Auf der Eisunterlage erstarrt nach Wiederaufsetzen der Glasglocke die Gelatine rasch und man setzt jetzt die fertige Platte auf ein Glasbänkchen in eine Krystallisirschale, die man durch Einlegen von nassem, mit Sublimat befeuchtetem Fliesspapier in eine feuchte Kammer umgewandelt hat. Mit der I. und II. Verdünnung werden in gleicher Weise Platten gegossen, ein zweites und drittes Glasbänkchen auf das erste in die feuchte Kammer gestellt und auf sie die beiden letzten Platten gelegt.

Statt dieses ursprünglichen Koch'schen Plattengiessverfahrens, welches für einzelne Untersuchungen auch jetzt noch im Gebrauch ist, hat sich eine einfachere und bequemere Methode eingebürgert. An Stelle der Platten wendet man jetzt Doppelschalen aus Glas (Petri'sche Schälchen) an. Die Sterilisation, das Flüssigmachen und die Impfung der Röhrchen werden genau in derselben Weise bewerkstelligt. Nach dem Impfen aber wird die flüssige Gelatine der 3 Röhrchen einfach in 3 sterile Schälchen ausgegossen, die dann mit ihren Deckeln verschlossen und sich selbst überlassen werden. Je nach den Bakterien, die man züchten will, und den Temperaturen, die im Zimmer herrschen, stellt man die fertigen, d. h. wieder fest gewordenen Platten entweder bei Zimmertemperatur an einen dunklen Ort oder in einen auf 24—26° ein-

gestellten Brütofen. Um die Platten vor dem austrocknenden Einfluss der Luft, der die Entwicklung der Bakterien hemmt, zu schützen, ist es zweckmässig, sie stets in sogenannten Culturbüchsen aufzubewahren; es sind dies viereckige Kästchen aus Blech, die mit einem Glasdeckel verschlossen und durch Einstellen eines Schälchens mit durchfeuchteter Watte in eine feuchte Kammer verwandelt sind (Forster).

Das geschilderte Verfahren reicht aus, wenn es sich nur darum handelt, festzustellen, ob und welche Bakterienarten in einem gegebenen Untersuchungsmaterial vorhanden sind. Soll aber auch quantitativ genau die Zahl der vorhandenen Bakterien festgestellt werden, so geht man folgendermassen vor. In ein Gelatineröhrchen von genau 10 ccm Inhalt bringt man nach der Verflüssigung eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Substanz entweder mittelst einer sterilen Pipette (Capillarpipette) oder mit einer Platinöse (-Spirale oder Häkchen), deren Inhalt durch Wägung geaicht ist. Besonderen Werth ist hierbei auf ein gleichmässiges Vertheilen der Bakterien durch sorgfältiges Mischen zu legen. Von dem Gemisch bringt man wieder dieselbe genau abgemessene Quantität in 10 ccm Gelatine, von dieser die gleiche Quantität in ein drittes Röhrchen von 10 ccm und so fort. Man giesst dann, nachdem man je nach der ungefähren Zahl der ursprünglich vorhandenen Bakterien und der Menge der überimpften Substanz 3, 4 oder 5 Verdünnungen gemacht, zu Platten aus, lässt erstarren und zählt auf ihnen während der nächsten 8 Tage täglich die entstandenen Colonien. Gewöhnlich werden auf der ersten, vielleicht auch noch auf der zweiten Platte die Colonien so dicht stehen, dass eine Zählung selbst mit der Lupe oder mit schwachen Objectivsystemen nicht möglich ist. Bei geeigneter Anlage der Verdünnungen aber wird stets eine Platte sich zählen lassen und von dieser aus kann man leicht die Zahlenverhältnisse der auf den anderen Platten entwickelten Colonien berechnen. Sehr erleichtert wird die Zählung durch dunkle, in Quadratcentimeter und $^1/_4$ oder $^1/_9$ qcm eingetheilte Unterlagen. Eine solche stellt auch der Wolff-

hügel'sche Zählapparat dar, der im Wesentlichen aus einer die Quadrattheilung enthaltenden Glasplatte mit dunklem, mattem Untergrunde besteht. Hat man es mit festem Material zu thun, so wiegt man 1, $^1/_2$ u. s. f. Gramm ab, verreibt im sterilen Mörser mit 5—10 ccm steriler Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung und verfährt dann weiter, wie oben beschrieben.

Will man Platten aus Agar-Agar anfertigen, so muss man besondere Vorsichtsmaassregeln anwenden, die durch die leichte Gerinnungsfähigkeit dieses Nährbodens (bereits bei 39°) erforderlich werden. Nachdem das Agar, am besten in kochendem Wasser (es schmilzt bei 90°), flüssig gemacht, muss man die Röhrchen in ein Wasserbad von 40° stellen. Bei dieser Temperatur bleibt das Agar eben noch flüssig und bei dieser Temperatur können die Bakterien gerade noch überimpft werden, ohne an ihrer Lebensfähigkeit Schaden zu erleiden. Das Giessen des Agars in die Doppelschalen bietet keine Schwierigkeiten, ebenso wenig das in gleicher Weise stattfindende Anfertigen der Verdünnungen; nur muss man sich bei dieser Procedur beeilen, um das Festwerden des Agars in den Röhrchen zu vermeiden.

Das Gelatineröhrchen selbst als Platte zu benutzen erlaubt die Esmarch'sche Modification des Koch'schen Verfahrens. Das flüssig gemachte Röhrchen, das am besten mit einem Bausch aus nicht entfetteter, nicht hydrophiler Watte versehen ist, um einer Benetzung des Wattebausches vorzubeugen, wird geimpft, mit einer Gummikappe versehen in Eiswasser gehalten und rasch und gleichmässig um seine Axe gedreht. Die Gelatine vertheilt sich dabei in dünner gleichmässiger Schicht an die Innenwand des Gläschens, erstarrt, und man hat so gewissermaassen eine Rollplatte hergestellt, die dann in derselben Weise, wie die gewöhnlichen Platten, weiter untersucht wird.

Zur Herstellung von sogenannten Agarstrichplatten für schnelle Diagnosen giesst man das verflüssigte Agar ungeimpft aus. Erst wenn dasselbe fest geworden ist, zieht man

mit der in die Untersuchungsflüssigkeit getauchten Platinnadel oder mit dem zu untersuchenden Material direct (Membran, Wattebausch etc.) 6— 7 Striche nebeneinander über die Agarplatte. Auf den letzten Strichen sind die Bakterien bereits so spärlich geworden, dass einzelne Colonien zum Wachsthum gelangen. Nach dem gleichen Princip der Verdünnung streicht man auch mit der beladenen Platinnadel od. ähnl. über mehrere schräg erstarrte Agar- oder Blutserumröhrchen nacheinander (fractionirter Strich).

Die fertigen Platten werden in den Culturbüchsen nun 2—4 Tage bei Zimmertemperatur oder im Brütschrank bei 24—25° bewahrt (Gelatineplatten), oder aber man lässt sie 24—48 Stunden in dem Brütofen bei 37° (Agarplatten) stehen. Nach Ablauf dieser Frist werden die Platten untersucht, und zwar mit blossem Auge, mit der Lupe und auch mit der schwachen (50—100fachen) Vergrösserung des Mikroskops. Zunächst wird festgestellt, ob eine oder mehrere Arten von Colonien aufgegangen, dann, wie diese Colonien beschaffen sind, ob sie die Gelatine verflüssigen, ob sie einen scharfen oder höckerigen Rand besitzen, ob sie granulirt sind, ob sie bestimmte Zeichnungen, bestimmte Farbennüancen aufweisen u. dgl. m. Verschiedenheiten in dem Aussehen von gleichen Colonien bedingt ihre Lage in der Gelatine. Tief liegende Colonien nehmen fast stets Kugelform an und erscheinen im Durchschnittsbilde rund und dunkel, während die oberflächlichen sich manchmal häutchenartig auf der Oberfläche der Gelatine ausbreiten und hell und durchsichtig sind. Die wichtigste Aufgabe aber bleibt, von diesen Platten Reinculturen anzulegen. Ist die betreffende Colonie, von welcher man abzuimpfen beabsichtigt, nicht allzu klein und liegt sie allein, isolirt, so ist das Verfahren leicht; man setzt dann die Platte oder Schale auf eine schwarze Unterlage, glüht den Platindraht aus und sticht unter Leitung des blossen Auges oder der Lupe dessen Spitze in die Colonie ein. Zeichnet sich aber die Colonie durch besondere Kleinheit aus, so bleibt nichts anderes übrig, als unter dem Mikroskop bei

schwacher Vergrösserung mit dem Platindraht von derselben abzuimpfen; dazu gehört eine sichere Hand und grosse Uebung. Es sind auch Apparate hierfür angegeben worden, doch sind diese ziemlich complicirt und für den nur einigermaassen Geübten kaum sicherer. Hat man die Nadel mit dem Material aus der Colonie beladen, so streicht man sie, nachdem man nöthigenfalls noch durch das Mikroskop sich davon überzeugt, dass man nur die eine Colonie gestreift hat, auf einen der verschiedenen Nährböden aus und legt auf diese Weise eine Reincultur an. Bei der Impfung eines Gelatineröhrchens sticht man gewöhnlich die Nadel von oben nach unten durch die Mitte der Gelatinesäule; man erhält so die Gelatinestichcultur.

Das Agar und oft auch die Gelatine wird gewöhnlich in schräger Impffläche beschickt; man streift zu diesem Zweck die Spitze der Nadel, von unten nach oben fahrend, auf der Oberfläche dieses Nährbodens ab (Strichcultur). Ganz in derselben Weise werden auch die Impfungen auf der Kartoffel vorgenommen. Bei Anlage einer Bouilloncultur oder Milchcultur streift man einfach innerhalb der Bouillon resp. Milch die Bakterienmasse an der Wandung des Glases ab und schüttelt die Oese, mit der man impft, tüchtig aus.

Um von einem Reagensröhrchen in ein anderes überzuimpfen, um die Reincultur weiter zu züchten, nimmt man die beiden Röhrchen zwischen die Finger (Röhrchen 1 wieder zwischen Daumen und Zeigefinger, Röhrchen 2 zwischen Zeige- und Mittelfinger), öffnet beide (wobei die Wattepfröpfe wieder zwischen 3. und 4. und 4. und 5. Finger kommen) und entnimmt aus dem 1. Glase mit der vorher ausgeglühten Platinnadel oder bei flüssigen Nährmedien mit der Platinöse eine Spur der Cultur, die man auf oder in den neuen Nährboden überträgt. Die Ueberimpfung von Reinculturen, die erhalten werden sollen, muss alle 4 Wochen wiederholt werden.

Das Wachsthum der Gelatineculturen lässt man bei Zimmertemperatur oder im Brütofen von 24–26° vor sich

gehen, die übrigen Culturen dagegen hält man gewöhnlich in dem Brütofen bei 37°. Diese Brütöfen (Thermostaten) stellen doppelwandige, mit Filz oder Asbest umkleidete Kupferblechkästen dar. Ihr Mantel ist mit Wasser gefüllt, welches mit Hülfe eines Thermoregulators auf stets gleicher Temperatur gehalten wird. Der Wassermantel übermittelt seine Wärme dem Innern des Thermostaten, dem eigentlichen Brütraum, welcher constant eine Temperatur von 37° (resp. 24—26°) zeigen soll. Die Culturen, welche auf längere Zeit in den Brütofen kommen, muss man mit sublimatisirten Gummikappen versehen, um sie vor dem Austrocknen zu schützen.

Das Wachsthum auf einzelnen dieser Culturen bildet für manche Bakterien ganz bestimmte Characteristica, die für die Identificirung derselben von grösstem Werth sind. Am wenigsten typisch ist in der Regel das Wachsthum auf Agar; man hat auf die Dicke, Durchscheinbarkeit, Farbe des Belags u. s. w. zu sehen. An den Bouillonculturen unterscheidet man Bakterien, die nur auf der Oberfläche in Form eines dickeren oder dünneren Häutchens sich entwickeln, solche, die Bouillon mehr oder weniger gleichmässig trüben und wieder andere, die nur am Boden als krümeliger oder fadenziehender Bodensatz wachsen. Die Milch wird von vielen Bakterien unverändert gelassen, von anderen durch Bildung von Säure zur Gerinnung gebracht. Die wichtigsten Merkmale bietet die Gelatinecultur. In erster Linie ist auf die Verflüssigung zu achten, die durch ein peptonisirendes Ferment erfolgt; dieselbe geht theils nur oberflächlich vor sich, theils trichterartig oder strumpfförmig in die Tiefe greifend. Tritt keine Verflüssigung auf, so entstehen verschiedenartige, öfters characteristische Wachsthumsformen (Nagelcultur; baumartige Verzweigung u. s. w.).

Züchtung der Anaeroben.

Man unterscheidet unter den Anaeroben sogenannte facultative und obligate Anaeroben; erstere kommen auch

bei Sauerstoffzutritt fort, wenn schon spärlich; für die letzteren müssen besondere Züchtungsverfahren Platz greifen.

Die Züchtung der streng anaeroben Bakterien geht vor sich entweder im luftleeren Raum oder in einer Atmosphäre von indifferentem Gas (z. B. Wasserstoffgas) oder unter Anwendung von Substanzen, die den Sauerstoff absorbiren, oder schliesslich durch Sticheultur in hoher Schicht.

Als Nährmedien werden die sonst gebräuchlichen verwandt, nur setzt man gern noch 2 pCt. Traubenzucker hinzu, da alle bis jetzt bekannten Anaeroben aus diesem reichlich Gas bilden (Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Methan, Mercaptan u. s. w.) und schon auf diese Weise den Sauerstoff der Luft verdrängen.

Plattenculturen. Nach R. Koch wirft man einfach auf die auf der Platte ausgebreitete, noch flüssige Gelatine ein ausgeglühtes Glimmerplättchen. Nach dem Erstarren bedeckt dasselbe luftdicht die Gelatine und unter ihm kommen die anaeroben Colonien zur Entwicklung. Zweckmässiger verwendet man zum Anlegen von anaeroben Platten besondere Culturschalen, welche durch zwei oben in den Deckel eingebrachte Oeffnungen, die mit rinnenartigen Ausschliffen der Schale communiciren, das Einleiten von Wasserstoff gestatten. Der Deckel ist auf die Peripherie der Schale mit Vaselin aufgeklebt und wird, sobald das Gefäss mit Wasserstoff ganz gefüllt ist, gedreht, so dass die Deckelöffnungen und Rinnen nicht mehr einander gegenüberstehen und die Communication nach aussen aufgehoben ist (Kamen'sche Schalen). Der Wasserstoff wird im Kipp'schen Apparat, der mit reinem Zink und Schwefelsäure gefüllt ist, erzeugt und durch 2 Waschflaschen mit alkalischer Bleilösung und alkalischer Pyrogallollösung von Schwefelwasserstoff und Sauerstoff befreit. Der Gebrauch der Kamen'schen Platten bietet manche Schwierigkeiten; namentlich gelingt es schwer, den Sauerstoff bis auf den letzten Rest auszutreiben.

Zur Anlegung von anaeroben Platten unter einer H-Atmo-

sphäre dient auch der Botkin'sche Apparat. Derselbe besteht aus einer grossen Glasglocke, unter der auf einem Glasgestell die Platten offen, ohne Deckel, liegen. Die Glocke steht auf einem Bleikreuz in einer weiten Glasschale; zwischen dem Glockenrand und der Unterlage besteht ein Spalt, durch den ein U-förmiges Gummirohr zur Zuleitung des H-Gases bis in den oberen Theil der Glocke führt. Der Abschluss geschieht mit flüssigem Paraffin. Die verdrängte Luft entweicht am Boden durch eine zweite Gummiröhre, die nach vollständiger Füllung des Apparats entfernt wird. Unter die Glasglocke kommt zu grösserer Sicherung noch ein Gefäss mit alkalischer Pyrogallollösung. Ein Nachtheil des Botkin'schen Apparates besteht darin, dass die Platten nur sehr unvollkommen vor Luftverunreinigung geschützt sind.

Sehr zu empfehlen sowohl für Platten- als für Reagensröhrchenculturen ist der Novy'sche Apparat. Derselbe besteht aus einer hohen Glasschale, auf deren Rand luftdicht ein helmartiger Aufsatz aufgesetzt wird. Letzter trägt oben einen drehbaren, doppelt durchbohrten Glasstöpsel, durch den der Wasserstoff zugeleitet und zugleich die Luft fortgeführt werden kann. Am Schluss dreht man einfach den Stöpsel und der innere Raum ist von der äusseren Luft vollständig abgeschlossen. Der Novy'sche Apparat kann auch mit einer Luftpumpe verbunden und luftleer gemacht oder schliesslich mit Hülfe von alkalischer Pyrogallollösung (s. unten) von Sauerstoff befreit werden.

Anaerobe Reinculturen im Reagensgläschen werden auf folgende Arten angelegt: 1. In hoher Schicht. Man legt Stichculturen an in Röhrchen, die höher als gewöhnlich mit Nährmaterial gefüllt und kurz vor dem Gebrauch noch einmal aufgekocht sind. In den unteren O-freien Partien des Stichs findet dann eine Entwicklung statt, während die oberen sauerstoffhaltigen Theile des Nährbodens steril bleiben. Die anaeroben Bakterien gedeihen viel üppiger, wenn man den Nährsubstanzen reducirende Stoffe zusetzt, z. B. 2 pCt. Traubenzucker oder 0,3—0,5 pCt. ameisensaures Natron.

2. Unter Wasserstoffatmosphäre. Die Reagensröhrchen sind mit einem doppelt durchbohrten sterilisirten Gummipfropfen verschlossen, durch welchen zwei rechtwinkelig gebogene Glasröhrchen in das Innere führen. Durch das längere Glasrohr, welches bis dicht an den Nährboden hinanragt und mit einem kleinen Wattebausch verschlossen ist, wird Wasserstoff eingeleitet, durch das kürzere die atmosphärische Luft fortgeleitet. Strömt das Gas in reinem Zustande durch den kürzeren Schenkel ab, dann werden beide Röhrchen zugeschmolzen oder mittelst aufgesetzter Gummischläuche abgeklemmt. Die Impfung muss selbstverständlich vor der Durchleitung des Wasserstoffs stattfinden.

3. Bei vollständigem Luftabschluss. Reagensgläser mit eng ausgezogenem Hals werden wie gewöhnlich mit Nährmaterial gefüllt und geimpft. Dann wird der Hals mit einer Luftpumpe in Verbindung gebracht. Ist die Luft vollständig ausgepumpt, so wird oben zugeschmolzen.

4. Nach der Methode von Buchner. Die Culturen kommen mit möglichst lose aufgesetztem Wattepfropf in ein luftdicht abgeschlossenes grösseres Röhrchen, dessen Boden mit alkalischer Pyrogalluslösung gefüllt ist (1 g Pyrogallol, 10 ccm 1 proc. Kalilauge). Das Pyrogallol hat die Eigenschaft, den Sauerstoff aufzusaugen, und es wird auf diese Weise der Raum, in dem die Culturen stehen, sehr rasch sauerstofffrei.

Auch rohe Eier können zu anaeroben Culturen benutzt werden. Man reinigt das eine Ende des Eies gründlich mit Sublimat und sterilem Wasser, sticht mit geglühter, noch heisser Nadel die Schale an und bringt mit der Platinnadel etwas von der Reincultur in die Tiefe des Eies. Die kleine Oeffnung wird dann mit heissem Siegellack geschlossen.

Mikroskopische Untersuchung und Färbung der Bakterien.

Behufs Untersuchung im lebenden Zustande, im hängenden Tropfen, entnimmt man mit der ausgeglühten

Platinöse aus den flüssigen Culturen einen kleinen Tropfen und bringt denselben auf die Mitte eines sorgfältig mit Alkohol gereinigten Deckgläschens. Schon vorher hat man die Höhlung eines hohlen Objectträgers mit Vaselin umrandet; diesen dreht man nunmehr um und klebt ihn so auf das Deckglas auf, dass der Tropfen genau in das Centrum des Ausschliffs hineinhängt. Will man einen hängenden Tropfen aus einer festen Cultur anlegen, so bringt man auf das Deckglas zunächst einen Tropfen von sterilem Wasser oder Bouillon und beschickt diesen mit einer minimalen Menge der zu untersuchenden Bakterien. Zweckmässig ist es für manche Fälle, dem hängenden Tropfen eine Spur einer verdünnten Farbstofflösung, z. B. einer auf das 4- bis 5fache verdünnten Carbolfuchsinlösung (s. S. 94) zuzusetzen. Der geringe Farbzusatz beeinträchtigt das Leben der Bakterien gar nicht; dieselben färben sich zwar leicht an, allein die beweglichen Arten bewegen sich trotzdem auf das Munterste und bei manchen von ihnen kann man Dank der geringen Färbung sogar die Geisselfäden erkennen. Bei der Untersuchung im hängenden Tropfen empfiehlt es sich, zunächst den Rand des Tropfens mit schwacher Vergrösserung aufzusuchen und dann diesen mit stärkeren Systemen zu betrachten. Erst wenn man hier die Gestalt und Form der in dünner Schicht und ziemlich ruhig liegenden Bakterien zur Genüge studirt hat, fasst man die mittleren Partien des Tropfens in's Auge. Statt eines einfachen hängenden Tropfens kann man auch eine Cultur im hängenden Tropfen anlegen und direct unter dem Mikroskop das Wachsthum der einzelnen Bakterienzelle, die Bildung von Sporen, die Auskeimung derselben u. s. w. beobachten. Selbstverständlich muss man dazu das Deckgläschen durch Erhitzen in der Flamme vorher sterilisiren. Nach dem Erkalten bringt man auf dasselbe einen Tropfen steriler Bouillon oder Gelatine und impft; man beobachtet dann eventuell unter Zuhülfenahme eines heizbaren Objecttisches oder

eines jener besonderen kleinen Brutschränke, in welche das ganze Mikroskop eingesetzt wird.

Um mit Sicherheit entscheiden zu können, ob eine Bewegung, die man an einzelnen Bakterien beobachtet, auf Eigenbewegung, Molekularbewegung oder auf Strömungserscheinungen beruht, ist man bisweilen genöthigt, statt des sterilen Wassers dickflüssige Gelatine als Verdünnungsflüssigkeit anzuwenden; die zur Verflüssigung nöthige Temperatur erhält man leicht bei Benutzung des heizbaren Objecttisches.

Alle derartigen Untersuchungen werden natürlich mit enger Blende vorgenommen.

Untersuchung im gefärbten Zustande.

Zur Färbung benutzen wir die basischen Anilinfarbstoffe, welche die Eigenschaft besitzen, Kerne und Bakterien zu tingiren. Die hauptsächlich im Gebrauch befindlichen sind: Gentianaviolett, Methylviolett, Fuchsin, Methylenblau, Vesuvin und Malachitgrün. Diese Farben mit Ausnahme der beiden letzten hält man in concentrirten alkoholischen Lösungen vorräthig, das Vesuvin und Malachitgrün in etwa einprocentigen wässrigen Lösungen. Aus den alkoholischen „Stammlösungen“ bereitet man die gebräuchlichen wässrigen Farbflüssigkeiten, indem man sie mit der 10—20fachen Menge destillirten Wassers verdünnt; einfacher noch lässt man ein paar Tropfen der Stammlösung durch ein Filter in ein Uhrschälchen mit destillirtem Wasser fliessen. Durch Zusatz von bestimmten Substanzen, die gewissermaassen die Rolle von „Beizen“ spielen, nimmt die Färbekraft dieser Farbflüssigkeiten in erheblichem Maasse zu. Zu nennen sind in dieser Richtung:

1. Die Kalilauge (von Löffler in Verbindung mit dem Methylenblau angewandt):

30 ccm concentrirte alkoholische Methylenblaulösung,
100 ccm 0,01proc. Kalilaugelösung (1 : 10 000).

Diese sogen. Löffler'sche Lösung färbt gut und hält sich beinahe unbegrenzte Zeit.

2. Das Anilinwasser:

4—5 ccm Anilinöl, mit 100 ccm destillirtem Wasser (1 Theil Anilinöl mit ungefähr 20 Theilen Wasser) tüchtig geschüttelt, werden durch ein befeuchtetes Filter filtrirt. Das klarfiltrirte Anilinwasser (100 ccm) wird mit 11 ccm concentrirter alkoholischer Fuchsinlösung resp. einer der beiden Violettlösungen gemischt. Bequemer gestaltet sich das Verfahren, wenn man das Anilinwasser in ein Uhrschälchen filtrirt und so lange Fuchsin- oder Gentiana- oder Methylviolettlösung hinzufügt, bis auf der Oberfläche ein schillerndes, opalescirendes Häutchen sich zeigt. Diese Ehrlich-schen Lösungen färben sehr gut, sie haben jedoch den grossen Nachtheil, dass sie sich bald zersetzen und deswegen zum jedesmaligen Gebrauch frisch bereitet werden müssen.

3. Carbolsäure:

1 g Fuchsin wird in 10 ccm 96 proc. Alkohol gelöst, dann 90 ccm 5proc. Carbolsäure zugesetzt.

Diese Ziehl'sche Lösung besitzt nicht ganz so intensive Färbekraft wie die Anilinwasserfarbstofflösungen, aber sie hat vor ihnen den nicht zu unterschätzenden Vorzug grosser Haltbarkeit voraus.

In ganz analoger Weise stellt man Carbolsäuregentianaviolett- und Carbolsäuremethylenblau-Lösung her, die beide ausgezeichnete Färbekraft besitzen und sich lange halten.

Herstellung und Färbung von Deckglaspräparaten.

Zur Färbung streicht man das Bakterienmaterial in möglichst dünner Schicht auf ein mit Alkohol sauber gereinigtes und getrocknetes Deckgläschen aus, indem man von flüssigen, höchstens 1—2 Tage alten Culturen einen kleinen Tropfen mit der Platinöse direct entnimmt, von festen Culturen eine Spur der Bakterienmasse in einem Tropfen

sterilisirten Wassers (oder Wasserleitungswassers, das für diesen Zweck als ausreichend keimfrei betrachtet werden darf) auf dem Deckgläschen verreibt. Man lässt das Präparat lufttrocken werden und zieht es dann, um es zu fixiren, 3mal mit mässiger Geschwindigkeit durch die Flamme einer Spirituslampe oder eines Bunsenbrenners. Um aus Culturen schöne Präparate zu bekommen, ist es zweckmässig, die Deckgläschen vor der Färbung für $^1/_2$—1 Minute in 1—4proc. Essigsäure zu legen. Hierdurch wird das Präparat aufgehellt, ohne dass die Bakterien irgendwie dabei Schaden leiden. Die Essigsäure wird mit Hülfe eines Glasrohrs abgeblasen oder man trocknet einfach das Deckgläschen vorsichtig zwischen Filtrirpapier. Vermittelst einer Pipette oder eines kleinen Filters (es ist meistens angebracht, die Farblösungen vor ihrem Gebrauch zu filtriren) bringt man einige Tropfen der Farblösung auf die belegte Seite des (zweckmässig in eine Cornet'sche Pincette eingeklemmten) Deckgläschens, lässt die Farbe kurze Zeit einwirken und spült sie dann in Wasser ab. Hat man die Farblösung im Uhrschälchen hergestellt, so lässt man das Deckgläschen vorsichtig derart auf die Oberfläche fallen, dass es mit der belegten Seite auf der Flüssigkeit schwimmt.

Wie lange die Farblösungen auf das Deckgläschen einwirken sollen, darüber lassen sich keine bestimmten Zeitangaben machen; es hängt dies von der Dicke der Schicht, von der Concentration der Farbe und der Färbbarkeit der Bakterien ab. Im allgemeinen reicht $^1/_2$—1 Minute zum Färben aus. Erheblich abkürzen kann man die Einwirkungszeit der Farbflüssigkeiten, indem man dieselben erwärmt. Man hält zu diesem Zwecke mit der Pincette das Deckgläschen so lange dicht über die Flamme, bis von der Farbflüssigkeit Dämpfe aufsteigen. Das gefärbte Präparat wird in Wasser gründlich abgespült, dann vorsichtig zwischen Filtrirpapier getrocknet und in Xylolcanadabalsam eingelegt. Will man Blutpräparate auf Bakterien untersuchen, so thut man

ebenfalls gut, einige der zur Verfügung stehenden Deckgläschen nach der Essigsäuremethode zu behandeln, da hierbei der Blutfarbstoff und ein Theil des Plasmas entfernt wird.

Die auf die beschriebene Weise angefertigten Präparate belehren uns über Gestalt und Form der Bakterien, geben jedoch kein Bild von ihrer gegenseitigen Lagerung innerhalb der Colonien. Will man sich über diese Aufklärung verschaffen, so muss man sogenannte Klatschpräparate anfertigen. Ein sauber gereinigtes Deckgläschen wird auf eine isolirte Bakteriencolonie einer Gelatine- oder Agarplatte aufgelegt, leicht angedrückt und sofort wieder abgenommen; nachdem es getrocknet, wird dieses Präparat genau so, wie oben geschildert, weiter behandelt.

Färbung von Gewebsschnitten.

Die nach den üblichen Methoden gehärteten, eventuell in Celloïdin eingebetteten Gewebsstücke, werden mit dem Mikrotom geschnitten. Die Schnitte kommen zunächst in destillirtes Wasser und von da in eine der oben angegebenen Farblösungen, in denen sie im Allgemeinen 2—15 Minuten lang bleiben. Der überschüssige Farbstoff wird in ganz dünner Essigsäure (1 : 1000) entfernt, der Schnitt zur Beseitigung der Säure in Wasser abgespült, zur Entwässerung in absoluten Alkohol gebracht, mit Xylol aufgehellt und in Xylolcanadabalsam auf dem Objectträger eingebettet. Recht zweckmässig ist es, zuerst den Schnitt auf dem Objectträger auszubreiten und die Färbung, Entfärbung, Entwässerung und Aufhellung dann auf diesem vorzunehmen. Im Grossen und Ganzen stimmt dies Verfahren mit der ursprünglichen Methode von Weigert überein. Sind die Gewebsstücke in Paraffin eingebettet, so muss man vor der Färbung das Paraffin mit Xylol ausziehen und das Xylol dann durch Alkohol entfernen.

Die bisher besprochenen Färbemethoden haben alle die Eigenschaft, sämmtliche Bakterien in gleicher Weise zu

färben; wir besitzen aber ein Verfahren, das einzelne unter ihnen isolirt zur Darstellung bringt, d. i. das Gram'sche Verfahren.

Gram'sche Methode.

Die Präparate aus einer frischen 24—48stündigen Cultur kommen in eine Anilinwassergentianaviolettlösung (Deckgläschen 1—2 Minuten, Schnitte direct aus dem Alkohol 10—15 Minuten), hierauf $1/2$ Minute resp. $2^1/_2$ bis 3 Minuten in eine Jodjodkaliumlösung, die aus Jod 1,0, Jodkalium 2,0, Wasser 300,0 zusammengesetzt ist. Es folgt die Entfärbung in Alkohol, die solange fortgesetzt wird, als noch Farbe abgeht Das Präparat, das schliesslich farblos (hellgrau) aussieht, wird dann in Wasser abgespült, getrocknet und in Canadabalsam eingelegt. Auf diese Weise gefärbt, behalten gewisse Bakterien eine schwarz-blaue Farbe, andere geben die Farbe bei der Entfärbung vollständig wieder ab. Die Gram'sche Methode, die für die Identificirung der Bakterien besondere Wichtigkeit hat, ist sehr difficil; kleinste Veränderungen in ihrer Technik können das Resultat zweifelhaft machen. Man thut darum gut, in jedem Falle eine Controlfärbung vorzunehmen, indem man neben der zu prüfenden Bakterienmenge eine sicher nach Gram sich färbende (Staphylokokken) oder entfärbende Art (Bakterium coli) gleichzeitig der Färbung unterzieht.

Günther'sche Modification des Gram'schen Verfahrens.

Nach der Einwirkung der Jodjodkaliumlösung bringt man das Präparat $1/2$ Minute in Alkohol, dann ganz vorübergehend (genau 10 Secunden) in 3proc. Salzsäurealkohol, zuletzt zur vollständigen Entfärbung wieder in reinen Alkohol.

Die Schnitte werden vor dem Einbetten in Nelkenöl oder Xylol aufgehellt.

Weigert'sche Modification des Gram'schen Verfahrens.

Nach Behandlung mit Anilinwasser-Gentianaviolettlösung, Abspülen in Wasser, Ausbreiten des Schnittes auf dem Objectträger, Auftragen des Jodjodkali, Absaugen desselben mit Fliesspapier, dann Differenziren, Entwässern und Aufhellen mit Anilinöl und Xylol, Einbetten in Canadabalsam.

Doppelfärbung.

Um einen Contrast zwischen den Bakterien und dem übrigen Gewebe zu erzielen, empfiehlt es sich, die Schnitte nach der Gram'schen Färbung mit dünner wässriger Vesuvinlösung, Safranin oder Carmin nachzufärben und in Alkohol abzuspülen. Hierbei verlieren aber unter Umständen die Bakterien einen Theil der Farbe wieder. Darum ist es vortheilhafter, die Gegenfärbung vor der Gram'schen Bakterienfärbung zu bewerkstelligen. Die Schnitte werden zu dem Zweck in Wasser abgespült, in Pikrocarminlösung gefärbt, in Wasser wiederum gewaschen und in Alkohol gebracht, worauf dann die Tinction nach Gram sofort oder nach beliebig langer Zeit folgen kann. Die Gewebsfärbung wird durch die Gram'sche Methode in keiner Weise gestört.

Nicht alle Bakterien bleiben nach der Gram'schen Methode gefärbt, eine grosse Reihe unter ihnen lässt sich nach diesem Verfahren nicht zur Darstellung bringen; nähere Angaben hierüber im speciellen Theil.

Kapselfärbung.

Manche Bakterien zeichnen sich dadurch aus, dass sie im Blut und in anderweitigem thierischen Material Kapseln bilden (Milzbrand, Pneumokokken, Bac. Friedländer u. s. w.). Selten treten die Kapseln auch in Culturen auf. Die Darstellung derselben geschieht nach Johne folgendermaassen: Färben in erhitzter 2proc. Gentianaviolettlösung, Abspülen in Wasser, Entfärben während 10 bis 20 Secunden in 2proc. Essigsäure,

Abspülen und Einlegen in Wasser (kein Canadabalsam, da derselbe die Kapseln zum Schrumpfen bringt).

Sporenfärbung.

Die Sporen lassen sich ausserordentlich schwer färben. Die Ursache hierfür ist in ihrer derben und undurchdringlichen Membran zu suchen. Unsere gewöhnlichen Färbemethoden reichen für die Sporenfärbung nicht aus. Wir erzielen eine solche, indem wir die in gewohnter Weise mit sporenhaltigen Bakterien gefertigten Deckgläschenpräparate eine Stunde lang in heisser, von Zeit zu Zeit zum Aufkochen gebrachter Carbolsäurefuchsinlösung oder Anilinwasserfuchsinlösung verweilen lassen. Durch Nachgiessen der Farblösung ist dafür zu sorgen, dass dieselbe während dieser Zeit nicht eintrocknet.

Direct aus der Farbe bringt man das Präparat in 10proc. Salzsäure oder in 3proc. Salzsäurealkohol und spült es darin ungefähr 1 Minute lang ab. Hierdurch wird Alles entfärbt mit Ausnahme der Sporen, die ihre Farbe festhalten. Es ist auch hier zweckmässig, eine Contrastfärbung zu bewerkstelligen, indem man das Präparat rasch mit wässriger Methylenblaulösung oder Malachitgrünlösung nachfärbt. Die Bacillen erscheinen dann blau resp. grün, die Sporen dagegen schön roth tingirt.

Kommt es nur darauf an, die Sporen gefärbt zu erhalten, ohne Rücksicht auf die Bakterienleiber, so kann man nach Buchner die Präparate $^1/_2$ Minute in concentrirte Schwefelsäure legen. Hierdurch verlieren die vegetativen Formen ihr Tinctionsvermögen, während die Sporen nach gründlichem Abspülen in Wasser leicht der Carbolfuchsinfärbung zugänglich sind.

Gute Resultate giebt die scheinbar complicirte, aber recht zuverlässige Methode der Sporenfärbung nach Möller. Das an der Luft getrocknete Deckglas kommt zunächst für 2 bis 3 Minuten in absoluten Alkohol, wird dann in Wasser abgespült und für 2 Minuten in Chloroform eingelegt. Nach

abermaligem Abspülen in Wasser lässt man 1—2 Minuten lang 5proc. Chromsäure einwirken, spült nochmals ab in Wasser und färbt 2 Minuten in dampfender concentrirter Carbolfuchsinlösung. Dann wird das Präparat ganz kurze Zeit (ein-, höchstens zweimaliges Durchziehen) mit 5proc. Schwefelsäure behandelt, gründlich in Wasser abgespült, mit Methylenblau oder Malachitgrün ziemlich intensiv nachgefärbt, abgespült, getrocknet und in Canadabalsam eingelegt. Die Sporen erscheinen tief roth, die Bakterienleiber blau oder grün gefärbt.

Geisselfärbung (Löffler).

Zur Geisselfärbung stellt man folgende Beize her: 20 g Tannin werden in 80 ccm heissem Wasser gelöst, dazu 50 ccm einer gesättigten wässrigen Ferrosulfatlösung gesetzt, die 24 Stunden mit einem Ueberschuss von Eisenvitriol in der Kälte gestanden hat, und 10 ccm einer concentrirten alkoholischen Fuchsinlösung zugefügt. Diese Fuchsintinte lässt man zweckmässig unter Luftzutritt einige Wochen stehen; sie färbt um so besser, je älter sie wird.

Die Präparate selbst müssen auf sorgfältigst gereinigten Deckgläschen hergestellt werden, und zwar derartig, dass man, ohne viel zu zerreiben, eine ganz dünne Schicht (eine Platindrahtspitze des Materials muss noch sehr stark verdünnt werden) auf das Deckglas bringt. Man nimmt ganz junge 12- bis 18stündige, höchstens 24stündige Agarculturen; in älteren gelingt die Geisselfärbung nicht. Nachdem die Präparate vollständig lufttrocken geworden sind, träufelt man die Beizflüssigkeit auf. Man lässt sie 1 Minute einwirken, spült sie gänzlich ab, trocknet das Deckgläschen, filtrirt auf dasselbe eine Anilinwasser-Gentianaviolett- oder-Methylviolett-oder-Fuchsinlösung und erhitzt äusserst vorsichtig über ganz kleiner Flamme, bis eben Dämpfe aufsteigen, dann wartet man 1 Minute, wäscht in Wasser ab, trocknet und legt ein. Diese von Günther vereinfachte Löffler'sche Geisselfärbungsmethode giebt recht schöne Bilder.

Eine andere Methode schreibt vor, die an der Luft getrockneten Präparate 6—12 Stunden in einer Lösung von 2 pCt. Tannin und $1/2$ pCt. Salzsäure liegen zu lassen, in Wasser abzuspülen, 1 Stunde in wässrige Jodlösung zu legen, wieder in Wasser abzuspülen; dann $1/2$ Stunde in Anilinwasser-Gentianaviolett färben. Die Untersuchung soll danach nicht in Canadabalsam, sondern in Jodlösung vorgenommen werden.

Feststellung der Pathogenität (resp. Specificität) der Bakterien durch das Thierexperiment.

Der Besitz der Reinculturen setzt uns in die Lage, Thierexperimente anzustellen und so zu prüfen, welche Veränderungen eine Bakterienart im thierischen Organismus hervorruft. Um ein Bakterium als Erreger einer Infectionskrankheit ansprechen zu können, um es als specifisch für diese Krankheit zu erklären, muss es den Koch'schen Forderungen gemäss drei Bedingungen erfüllen. Erstens muss es in allen Fällen der betreffenden Erkrankung vorhanden sein, zweitens darf es nur bei dieser Erkrankung vorkommen und drittens soll es im Thierexperiment die im wesentlichen gleiche Erkrankung hervorrufen. Das Thierexperiment spielt deshalb in der Bakteriologie eine überaus wichtige Rolle.

Um die Thiere mit den Bakterien zu inficiren, stehen uns verschiedene Wege zur Verfügung; wir können die natürlichen Infectionspforten benützen und können künstlich neue schaffen, durch die wir die Mikroben in den Organismus einführen.

a) Die cutane Impfung. Man bringt den Thieren ganz oberflächliche Hautwunden bei (ähnlich wie bei der Vaccination) und bestreicht dieselben mittelst des Platindrahtes mit einer ganz geringen Menge der Reincultur. Beim Meerschweinchen und der Maus macht man statt der cutanen Impfung einige Scheerenschnitte durch den Rand der Ohrmuschel und bestreicht die verletzten Stellen mit dem Impfmaterial.

b) Die subcutane Impfung. Man bildet im Unterhautgewebe mit dem Scalpell oder der Impfnadel eine Tasche, in welche das Bakterienmaterial eingebracht wird; oder man spritzt mit der Pravaz'schen Spritze die in Wasser oder Bouillon suspendirten Bakterien unter die Haut.

c) Die intravenöse Injection. Mit der Pravaz'schen Spritze injicirt man die Impfflüssigkeit direct in eine Vene, die entweder ganz oberflächlich liegt, wie die Randohrvene beim Kaninchen, oder durch Präparation freigelegt ist. Etwaiger Lufteintritt in die Vene kann das Thier im Augenblick durch Luftembolie tödten; man muss darum sorgfältig alle Luftblasen aus der Spritze entfernen, ferner sogleich nach dem Herausziehen der Canüle aus der Vene diese mit einem kleinen Wattebausch comprimiren und die Wunde verschliessen.

d) Impfung in die vordere Augenkammmer. An der Grenze von Hornhaut und Sclera macht man mit einem Staarmesser einen kleinen Einschnitt, lässt das Kammerwasser abfliessen und führt das Impfmaterial ein. Die Wunde schliesst sich rasch wieder.

e). Impfung in die Körperhöhlen. Man sticht die Canüle der Spritze in die betreffende Höhle (Pleura- oder Peritonealhöhle) ein und injicirt die Bakteriensuspension. Bei intraperitonealer Impfung sticht man nach gründlichster Reinigung der Bauchhaut die Spitze der Canüle zuerst in horizontaler Richtung subcutan ein, hebt dann den Stempel und sticht in die Tiefe, bis man an dem Aufhören des Widerstandes merkt, dass die Spitze sich frei in der Bauchhöhle befindet.

f) Die subdurale Impfung. Man trepanirt seitlich von der Mittellinie, um die venösen Sinus nicht zu verletzen und bringt mit Hilfe einer gekrümmten Canüle die Flüssigkeit unter die Dura.

g) Impfung durch Inhalation. Man verstäubt die Bakterien durch einen Spray und lässt den feinen Nebel durch ein Rohr in den geschlossenen Raum übergehen, in welchem die Versuchsthiere sich befinden.

h) Impfung durch den Magen-Darm-Canal. Man tränkt das Futter der Thiere mit Bakterienflüssigkeiten oder man giesst diese durch die Sonde in den Magen; dabei werden die Kiefer des Thieres durch einen hölzernen, durchbohrten Knebel, durch den man einen elastischen sogen. Nelatonkatheter vorsichtig in den Magen einführt, geöffnet gehalten.

Für bestimmte Zwecke (Einführung von Bakterien in die Leber oder Pfortader oder in eine Darmschlinge) ist die Laparotomie erforderlich. Nach besonders sorgfältiger Sterilisation von Instrumenten, Händen und Operationsfeld macht man den Hautschnitt, spaltet schichtweise die Muskeln und endlich auf der Hohlsonde das Peritoneum. Am Schluss vernäht man durch getrennte Peritoneal-, Muskel- und Hautnähte die Bauchwunde und verschliesst mit Jodoform-Collodium.

Alle diese Impfungen und Injectionen müssen selbstverständlich mit der peinlichsten Reinlichkeit vollzogen werden. Die Hautstelle, an der geimpft werden soll, muss rasirt und mit Seife, Sublimat, Alkohol und Aether gewaschen werden. Alle bei der Impfung zur Verwendung kommenden Instrumente werden durch Kochen in 1proc. Sodalösung sterilisirt. Grosse Schwierigkeit macht die Desinfection der Pravaz'schen Spritze und es ist deswegen eine ganze Reihe neuer sterilisirbarer Injectionsspritzen (Roux, Koch, Lewin) erfunden worden. Wir desinficiren die gewöhnlichen Pravazschen Spritzen bequem und sicher, indem wir sie aufgezogen 12—24 Stunden in 5proc. Carbolsäure liegen lassen und dann die Carbolsäure durch wiederholtes Ausspritzen mit sterilisirtem Wasser entfernen; nur beim Arbeiten mit besonders infectiösen und hervorragend widerstandsfähigen Bakterienarten (Milzbrand und Tetanus) bedienen wir uns der sogenannten Roux'schen Spritzen, die 10 Minuten lang in 1proc. Sodalösung ausgekocht werden. Bei den Augenimpfungen ist grosse Sorgfalt auf die Desinfection des Conjunctivalsacks zu verwenden. Man reinigt denselben mit Sublimatlösung $^{1}/_{3000}$ und spült das Sublimat mit sterilisirtem

Wasser ab. Die Anästhesirung geschieht mittelst gekochter Cocainlösung.

Die geimpften Thiere werden sorgfältig beobachtet, in regelmässigen Intervallen ihre Temperatur gemessen, auf ihre Entleerungen, auf das Auftreten von Krämpfen etc. geachtet, kurz alle Krankheitserscheinungen notirt.

Sterben die geimpften Thiere, so ist die Autopsie unter allen Vorsichtsmaassregeln vorzunehmen. Sie wird für gewöhnlich so schnell wie möglich nach dem Tode gemacht, damit die Fäulniss nicht Zeit hat, Platz zu greifen. Die Thiere werden dazu auf dem Rücken liegend auf ein Brett gespannt, das einen etwas erhöhten Rand besitzt. Die gesammte Oberfläche des Thieres wird, um Staubbildung zu verhindern, mit Sublimat angefeuchtet; die Bauchhaut wird mit Sublimat gründlich gewaschen oder oberflächlich mit einem Brenner angesengt und dann mit über der Flamme erhitzten Instrumenten nach beiden Seiten soweit zurückpräparirt, dass die Hautlappen mit kleinen Tapeziernägeln auf dem Brett befestigt werden können. Es wird dann nach nochmaliger Abspülung eine Peritonealfalte in die Höhe gehoben, mit frisch sterilisirtem Messer die Bauchhöhle eröffnet und das Peritoneum nach beiden Seiten möglichst weit zurückgeschlagen. Von sämmtlichen Organen (Leber, Milz, Niere, ev. Hoden) werden Stückchen herausgeschnitten und zur weiteren Verarbeitung in sterilisirte Glasdosen gebracht. Von dem Gewebssaft der Organe und mit dem Blut werden Deckglaspräparate gemacht und gleichzeitig Culturen angelegt und Platten gegossen. Natürlich wird auch das makroskopische Aussehen der Organe beachtet und jede pathologische Veränderung genau notirt. Wenn nöthig, werden Stückchen der verschiedenen Organe gehärtet und mit dem Mikrotom geschnitten, damit später in den gefärbten Schnitten die Vertheilung der Bakterien im Gewebe studirt werden kann.

Zur Eröffnung der Brusthöhle zieht man mit steriler Pincette den Processus xiphoideus in die Höhe, durchtrennt mit der Scheere die Rippen der linken, dann die der rechten

Seite und endlich oben das Manubrium sterni. Das Herz liegt jetzt frei; mit sterilisirtem und wieder abgekühltem Messer wird dasselbe eröffnet; vom Herzblut werden Culturen, Platten und Ausstrichpräparate angelegt. Nach Beendigung der Autopsie werden die Instrumente und der Sectionstisch gründlich desinficirt, der Thiercadaver verbrannt.

Besondere Verhältnisse rechtfertigen bisweilen eine spätere Obduction oder die spätere Verarbeitung einzelner Organe. So lassen sich die Typhusbacillen leichter aus der Milz eines an Typhus Verstorbenen züchten, wenn man dieselbe erst eine Zeit lang aufbewahrt, als wenn man sie frisch in Angriff nimmt. Auch in dem Blute des durch Pneumokokken getödteten Kaninchens sind die Bakterien ca. 12 Stunden nach dem Tode sicherer nachzuweisen, als unmittelbar nach demselben. Es findet in diesen Fällen offenbar noch eine Vermehrung der Bakterien im Cadaver statt.

So werthvoll das Thierexperiment oft sich erweist, ist es doch nicht in allen Fällen im Stande, den gewünschten Aufschluss zu geben. Es versagt häufig und zwar vor Allem bei denjenigen Erkrankungen, welche als Infectionen ausschliesslich beim Menschen vorkommen, z. B. bei der Cholera, beim Typhus abdom. u. s. w. Allein auch in diesen Fällen ist das Thierexperiment nicht nutzlos, denn es lehrt die toxischen Wirkungen der betreffenden Bakterien und vor allen auch die im Blutserum gebildeten Antikörper kennen. Auch das andere der Koch'schen Postulate, dass ein Mikrobion, um als Erreger einer Krankheit gelten zu können, nur bei dieser vorkommen darf, ist bei gewissen Krankheiten nicht erfüllt. Diejenigen Infectionen nämlich, welche durch die entzündungs- und eiterungserregenden Bakterien in Scene gesetzt werden, weisen bald das eine, bald das andere dieser Mikroben als Erreger auf. Das klinische Bild dieser Krankheiten hängt weniger ab von der inficirenden Bakterienspecies, als von dem Ort, an welchem sich die Infection localisirt. Dies gilt von der Otitis media, von der Meningitis, von dem Empyem

u. a. m.; wenigstens sind wir bis jetzt nicht im Stande, bei diesen Affectionen nach den verschiedenen Bakterienbefunden auch verschiedene Symptomenbilder aufzustellen; eine Streptokokkenmeningitis ist von einer Pneumokokkenmeningitis oder einer durch Staphylokokken verursachten klinisch nicht scharf geschieden u. s. f. Der Begriff der Specificität der Bakterien, der im Uebrigen für die Aetiologie der Infectionskrankheiten seine volle Geltung hat, muss für diese gemeinen Entzündungserreger wohl fallen gelassen werden.

Zweiter Theil.

Entzündungen und Eiterungen.

Fast alle Bakterien entfalten unter Umständen entzündungs- und eiterungserregende Eigenschaften (phlogogene resp. pyogene Wirkung). Eine Entzündung und Eiterung kann auch durch chemische Substanzen erzeugt werden, so durch Ammoniak, Terpentinöl etc., vor Allem aber durch die bakteriellen Stoffwechselproducte (Ptomaine, Proteine u. a.), wenn dieselben getrennt von den Bakterien einverleibt werden. Für die practischen Verhältnisse jedoch ist dieser rein chemische Ursprung ziemlich ohne Belang und es sind fast bei jeder Entzündung und Eiterung Mikroorganismen als die Erreger anzuschuldigen. Die Bakterien, die man in der grossen Mehrzahl der Fälle in Entzündungs- und Eiterungsherden antrifft und die als die gemeinen (nicht specifischen) Entzündungs- und Eiterungserreger bezeichnet werden dürfen, sind:

1. die sogen. pyogenen Kokken (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken u. s. w.),
2. das Bakterium coli commune und die ganze Gruppe der ihm verwandten Bakterien,
3. der weit seltener vorkommende Friedländer'sche Pneumoniebacillus, und
4. der Bacillus pyocyaneus.

Morphologie der Entzündungserreger.

Staphylokokkus pyogenes aureus. Kugelrunde unbewegliche Zellen (Mikrokokken) von 0,7—1,2 μ Durchmesser, gewöhnlich zu weintraubenähnlichen Haufen zusammengelagert; daher ihre Bezeichnung Staphylokokken. Sie färben sich leicht mit allen basischen Anilinfarbstoffen, ferner nach Gram. Temperaturminimum +6°, Maximum +44°, Optimum +34—38°, also Brüttemperatur. Auf der Gelatineplatte (bei schwacher Vergrösserung) bilden sie Anfangs runde, grobkörnige Colonien, mit scharf abgegrenztem Rande und von weisslichgrauer Farbe; später werden sie orangegelb und verflüssigen mässig schnell die Gelatine. In der Gelatinestichcultur Entwicklung längs des ganzen Impfstichs unter Verflüssigung. Auf Agarstrichcultur bildet sich eine feucht-glänzende, goldgelbe, erhabene Säule, ebenso auf der Kartoffel. Die Bouillon wird stark getrübt und zeigt gelben Bodensatz. Milch wird zur Gerinnung gebracht. In Milch und Bouillon werden hauptsächlich Milchsäure, ausserdem Propion-, Valerian- und Isobuttersäure gebildet. — Facultativ anaerob, erzeugt der Aureus sein gelbes Pigment nur bei O-Anwesenheit. Die Culturen bleiben über 1 Jahr lang lebensfähig; sie werden abgetödtet durch kurze Einwirkung des strömenden Wasserdampfes, an Seidenfäden angetrockneter Staphylokokkeneiter durch 2—3proc. Carbolsäure nach 5 Minuten.

Staphylokokkus pyogenes albus ist absolut identisch mit dem vorigen, nur geht ihm die Pigmentbildung ab.

Staphylokokkus pyogenes citreus producirt ein citronengelbes Ferment; in seinem sonstigen Verhalten ist er ebenfalls dem Aureus gleich.

Die beiden sehr selten vorkommenden Staphylokokkenarten Staph. cereus albus und Staph. cereus flavus sind dadurch ausgezeichnet, dass sie die Gelatine nicht verflüssigen. Der eine besitzt eine wachsartig weisse Farbe, der andere erzeugt ein wachsfarbenes gelbes Pigment.

Streptokokkus pyogenes (erysipelatis). Unbewegliche Mikrokokken in mehr oder minder langen Ketten angeordnet. Ihre Grösse schwankt zwischen 0,3—1 μ. Leichte Färbbarkeit; Gram positiv. Temperaturoptimum 30—37°; kommt auch bei Zimmertemperatur fort, die jedoch nicht zu niedrig sein darf. Auf der Gelatineplatte wächst der Streptokokkus in Form weisser, kleiner, granulirter Colonien, welche keine Verflüssigung hervorrufen; bei stärkerer Vergrösserung sieht man deutlich die über den Rand des Scheibchens herausragenden Ketten. In der Gelatinestichcultur kein confluirendes Wachsthum, der Impfstich ist deutlich aus einzelnen von einander getrennt liegenden Colonien zusammengesetzt; in gleicher Weise stellt sich auch der Impfstrich auf

Agar dar. Die Bouillon, ein vortrefflicher Nährboden für die Streptokokken, wird meist nicht getrübt, sie weist einen flockigen, krümeligen Bodensatz auf. Auf Kartoffeln zeigt sich nur ein äusserst kümmerliches Wachsthum. In der Milch ruft der Streptococcus Gerinnung hervor. Facultative Anaerobiose. In den Culturen stirbt der Kettencoccus viel rascher ab, als der Traubencoccus, nach 4 Monaten bereits. -- Je nachdem in der Bouillon die Streptokokken zu langen oder kurzen Ketten auswachsen, hat man zwischen einem Streptokokkus longus und einem Streptokokkus brevis unterschieden; ausserdem hat man einen Streptokokkus conglomeratus abgesondert, der durch Verfilzung und Verklebung der einzelnen Ketten eine oberflächliche Aehnlichkeit mit dem Staphylokokkus darbietet; man hat jedoch diese Differenzirungen wieder fallen lassen müssen. Um die Streptokokken virulent zu erhalten, empfiehlt Petruschky, sie in Gelatinestichculturen von 5 zu 5 Tagen fortzuzüchten und im Eisschrank aufzubewahren.

Diplokokkus pneumoniae Fraenkel (Streptokokkus lanceolatus Pasteur). In der Regel zu Zweien aneinandergelagerte, lanzettförmig zugespitzte, unbewegliche Kokken, die häufig in kleineren Kettenverbänden zusammenhängen. Sie besitzen eine Kapsel, die jedoch nur in den Krankheitsproducten gut sichtbar ist, in den Culturen dagegen meistens fehlt. Leichte Färbbarkeit, Gram positiv. Die Kapsel lässt sich darstellen, indem man die Deckgläschentrockenpräparate für 1 Minute in 1 proc. Essigsäure bringt, trocknet und dann in Anilinwasser-Gentianaviolett färbt. Empfehlenswerth ist auch die Johne-sche Kapseltinctionsmethode (s. S. 98). Temperaturminimum 22°, Maximum 39,5 für die Culturen auf festen Nährböden, 42,5 für die in flüssigen Medien. Temperaturoptimum 35—37°. Auf Gelatine kommt der Pneumococcus oberhalb 25° in Form von kleinen zarten Colonien fort. Auf schräg erstarrtem Agar, das nur schwach alkalisch sein darf, auf Agarplatten und auf Blutserum wächst er in Gestalt kleiner, fein granulirter, Thautropfen ähnlicher Colonien. Die Entwicklung in Bouillon bietet nichts Charakteristisches. Milch zeigt bei einzelnen Varietäten Gerinnung. Die Culturen gehen ausserordentlich rasch zu Grunde, meist schon nach wenigen Tagen. Als Ursache ihres Absterbens wird die Bildung von Milch- und Ameisensäure, die in mehrtägigen Culturen stets nachweisbar ist, angesehen; Neutralisirung der Cultur mit Calciumcarbonat soll dieselbe mehrere Monate lang lebensfähig erhalten. Am besten wächst der Diplokokkus Fraenkel auf Nährböden, die reichlich Blut enthalten; man trägt dieses auf die festen Nährböden in dicker Schicht auf oder fügt es zu den flüssigen in grösserer Menge hinzu. Der Diplokokkus gedeiht anaerob recht gut und behält dabei viel länger seine Lebensfähigkeit und Virulenz.

Diplobacillus pneumoniae Friedlaender. Viel grösser als das vorige (Minimum 1 μ), hat das Friedländer'sche Bakterium Bacillengestalt. Anordnung in Diploform und in Ketten. Kapsel ebenfalls, von den Culturen abgesehen, recht deutlich. Gram-Färbung negativ. Der Bacillus wächst vortrefflich sowohl bei Zimmer-, als bei Brüttemperatur. Auf der Gelatineplatte bildet er kleine, porzellanartige Knöpfchen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt, aber mit der Zeit braun verfärbt. Die Stichcultur zeigt typische Nagelform, die Agarstrichcultur einen dicken, saftigen Belag, in Agarstichcultur geht Gasentwicklung vor sich. Die Kartoffel zeigt einen gelblichen Ueberzug und Gasbildung. Traubenzuckernährlösungen werden unter Bildung von Kohlensäure, Wasserstoff, Aethylalkohol und Essigsäure vergohren, Milch nicht zum Gerinnen gebracht. Der Friedländer'sche Bacillus bleibt sehr lange entwicklungsfähig.

Bacillus pyocyaneus. Die Bacillen des grünen oder blauen Eiters sind kleine, schlanke, ausserordentlich lebhaft (mit nur einer Geissel) sich bewegende Stäbchen, die sich in den Culturen manchmal zu kleinen Ketten vereinigen. Gram negativ. Der Bacillus wächst bei Zimmertemperatur beinahe ebenso gut, wie im Brütofen. Facultative Anaerobiose. Keine Sporenbildung. Gelatineplatten: Flache, unregelmässig begrenzte Colonien mit Strahlenkranz, um die sich bald ein Verflüssigungshof bildet. Gelatinestichcultur zeigt rasche Verflüssigung. Auf Agar und Kartoffeln recht üppige Entwicklung. Bouillon wird intensiv getrübt. Milch wird coagulirt und peptonisirt.

Sämmtliche Culturen, besonders aber die traubenzuckerhaltigen, nehmen bald eine grüne, resp. grünblaue Farbe an, die sich dem ganzen Nährmaterial mittheilt. Der Bacillus pyocyaneus erzeugt je nach der Beschaffenheit des Nährbodens verschiedene Farbstoffe, aber nur bei freiem Sauerstoffzutritt; am bekanntesten sind das Pyocyanin, eine krystallisirbare aromatische Verbindung, dem Anthracen verwandt (Ledderhose), und ein fluorescirender grüner Farbstoff.

Bakterium coli commune. Kurze, kleine Stäbchen, häufig mit Vacuolen, doppelt so lang als breit, in Diploanordnung. Neben dieser einfachsten Form jedoch ausgeprägter Pleomorphismus, lange Stäbchen, kokkenähnliche Gebilde, Fäden. Beweglichkeit meist recht lebhaft, kann aber manchmal vollständig fehlen; die beweglichen Arten sind im Besitz von Geisselfäden. Zum Färben eignet sich am besten die Löffler'sche Methylenblaulösung oder Carbolfuchsin. Gram negativ. Das Bakterium kommt am besten bei Brüttemperatur fort, gedeiht aber auch ganz gut bei Zimmertemperatur. Auf der Gelatineplatte entstehen tiefer gelegene, gelbe, punktförmige Colonien. Die oberflächlichen breiten sich entweder in die Fläche aus, besitzen ein dickeres Centrum und sind von einem dünnen gezackten,

blattähnlichen, bläulich schimmernden Mantel begrenzt, der bei schwacher Vergrösserung ein zierliches Liniennetz aufweist. Oder aber sie zeigen eine scharfe Begrenzung und stellen sich als porzellanweisse Knöpfchen von der Grösse einer halben Stecknadel dar. Gelatinestichcultur: längs des Impfstichs eine Kette kleiner, weisser, kugeliger Colonien, auf der Oberfläche in einzelnen Fällen eine Rosette, in anderen eine Halbkugel. Die Gelatine wird niemals verflüssigt, zeigt aber bald eine dichte Trübung und deutliches Irisiren. In sämmtlichen Gelatineculturen Bildung von Ammoniak und von Krystallen aus phosphorsaurer Ammoniakmagnesia (Sargdeckelform). Auf Agarstrichcultur dicker gelblicher Rasen, auf Kartoffeln brauner Belag. Bouillon getrübt, bei den stark beweglichen Formen oft Häutchenbildung. Deutliche Gasbildung geht beim Wachsthum auf allen genannten Nährmedien vor sich; begünstigt wird dieselbe durch die Anwesenheit von reducirenden Substanzen und durch anaerobes Wachsthum. Zusatz von Kaliumnitrit und Schwefelsäure zu Peptonbouillonculturen (1 ccm einer 0,02 proc. Kaliumnitritlösung und einige Tropfen Schwefelsäure zu 10 ccm Bouillon) bewirkt Rothfärbung (Nitrosoindolreaction). In der Milch tritt Coagulation ein. Trauben-, Rohr-, Milchzucker und Glycerin werden vergohren. Saurer Urin wird durch das Wachsthum des Bakterium coli nicht verändert, alkalischer bisweilen ammoniakalisch zersetzt. Das Bakterium coli commune bewahrt lange seine Lebensfähigkeit.

Bacillus aerogenes. Eng verwandt mit dem vorigen. Kurze, unbewegliche Stäbchen, Fadenbildung, manchmal Kapsel, keine Sporen. Gram negativ. Auf Gelatineplatte runde, porzellanweisse, prominente Colonien. Gelatinestich: Nagelcultur und Gasbildung. Agarstrich: weisse, schleimige Auflagerung. Kartoffel: gelber Belag. Bouillon: Trübung mit Häutchenbildung. Milch zeigt Gerinnung. Wachsthum auf Urin, ohne Harnstoff zu zersetzen. Auf allen Nährböden energische Gasentwicklung, in zuckerhaltigen Auftreten von Essig- und Ameisensäure. — Der Aerogenes ist wohl identisch mit dem von der Guyon'schen Schule beschriebenen Bac. pyogenes, der in der Pathologie des Urogenitalapparates von so grosser Bedeutung ist.

Thierpathogene Eigenschaften der Entzündungserreger.

Die pathogene Wirkung der Entzündungs- und Eiterungserreger auf das Thier ist im Grossen und Ganzen bei allen eine gleichartige. Sie bewirken subcutan eingeführt eine

locale Entzündung, die sich durch einfache Schwellung und geringe Fieberbewegungen kund giebt. Bei etwas grösserer Virulenz der Bakterien führt diese Entzündung zur Eiterung, es entsteht ein localer Abscess, der nach aussen durchbrechen und heilen kann. Noch stärkere Virulenz der Mikroorganismen lässt die locale Entzündung und Eiterung mit Sepsis sich compliciren, d. h. mit Vergiftung durch Bakteriengifte, die am Ort der Entzündung producirt und von da resorbirt werden; oder sie führt zur Pyämie, d. h. zur Verschleppung der Bakterien durch die Lymphwege und die Blutgefässe — in letzterem Falle wohl meist durch bakterienhaltige Emboli — die zur Bildung multipler Eiterherde Anlass giebt.

Die Einführung der Entzündungserreger in die serösen Höhlen führt zur Entstehung seröser oder eitriger Pleuritis resp. Peritonitis. In allen diesen Fällen zeigen Krankheitsverlauf wie Sectionsbefund vollständig die aus der menschlichen Pathologie zur Genüge bekannten Verhältnisse.

Sehr häufig in der thierischen Pathologie, bei dem Menschen dagegen nur selten vorkommend, ist die Septicaemie. Dieselbe darf als Ausdruck einer besonders starken Virulenz der Entzündungserreger angesehen werden. Sie erfolgt nach intravenöser Einführung der Bakterien, in manchen Fällen aber — so vor Allem bei der Infection von Kaninchen mit Pneumokokken — auch bei jeder anderen Art der Impfung. Characteristisch für die Septicaemie ist der Mangel jeder Localisation der Erkrankung. Das Krankheitsbild hat demgemäss keine ausgesprochenen Züge. Das Thier ist schwerkrank; das Aussehen des Fells, der Augen, die ganze Haltung lassen dies erkennen; es frisst nicht, hat oft, besonders bei Infection mit Coli oder einem Bakterium dieser Gruppe, Durchfälle; dabei besteht stets Fieber, das allmählich zunimmt, gewöhnlich auch Dyspnoe; nach kürzerer oder längerer Dauer der Erkrankung erfolgt unter Temperaturabfall, nicht selten unter Krämpfen, der Tod.

Bei der Section zeigen die einzelnen Organe parenchy-

matöse Trübung, es findet sich Milzschwellung, öfters Nephritis, sonst keine besonderen Veränderungen; bei der mikroskopischen und culturellen Prüfung aber sieht man überall, in jedem Gewebe, in den Secreten, im Blute, in zahlloser Menge die eingeführten Bakterien. Dieselben haben sich im Blute vermehrt und erfüllen alle Gefässe bis in die kleinsten Capillaren, die sie durch ihre Menge oft geradezu verstopfen. Die Bakterien sind im Blute, nachdem die Krankheit eine Zeit lang bestanden, schon während des Lebens nachweisbar, gewöhnlich aber nicht in der Menge, in der sie post mortem anzutreffen sind; ihre Hauptvermehrung scheint erst während der Agone und im Cadaver vor sich zu gehen.

Im Einzelnen ist über die pathogene Wirkung der Entzündungserreger noch folgendes zu sagen:

Staphylokokken: Die cutane Impfung verläuft resultatlos; subcutane Injection erzeugt einen localen Abscess bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, intravenöse Injection bei Kaninchen bisweilen Pyämie.

Streptokokken: Aufstreichen des Materials auf kleine Hautwunden am Kaninchenohr hat erysipelatöse Entzündung im Gefolge, subcutane Einverleibung bei Mäusen und Kaninchen Septicämie mit oder ohne localen Abscess, intravenöse Einverleibung Septicämie.

Diplokokkus lanceolatus Fraenkel ist pathogen für Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen; die Kaninchen gehen nach subcutaner Injection selbst geringer Mengen mit Sicherheit an Septicämie zu Grunde. Mäuse sind etwas weniger empfindlich, sterben aber doch meist an Pneumokokkenseptieämie, Meerschweinchen erst nach Einverleibung grösserer Mengen. Bei intraperitonealer Injection gehen die letzteren Thiere häufig an fibrinöser Peritonitis zu Grunde. Bei Hunden bleibt die Entzündung durch den Diplokokkus local, die Bakterien gehen nicht ins Blut über; doch erliegen die Hunde oft der Vergiftung (Sepsis), am leichtesten bei subcutaner Einspritzung.

Diplobacillus pneumoniae Friedlaender tödtet bei subcutaner und intravenöser Impfung Mäuse und Meerschweinchen

leicht, etwas schwerer Hunde und Kaninchen. Die Autopsie ergiebt auch hier eine Septicämie.

Bacillus pyocyaneus ist — allerdings erst in grösseren Dosen — für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen; er ruft locale Eiterung, Diarrhöen und Sepsis hervor.

Bakterium coli commune: Empfänglich sind für subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Einverleibung Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde. Es kommt zu localen Abscessen, hämorrhagischen Diarrhoen und septischen Erscheinungen; bei der Section findet sich starke Hyperämie sämmtlicher Unterleibsorgane und oft Septicämie.

Es sei aber zum Schluss noch einmal nachdrücklich hervorgehoben, dass die Resultate, welche man im Thierexperiment mit allen diesen gemeinen Entzündungserregern erhält, keineswegs constante sind. Sie schwanken ganz ausserordentlich, je nach der Virulenz des verwandten Materials, und die vorgenommenen Impfungen verlaufen häufig genug vollständig negativ. Die Virulenz der Entzündungserreger aber wechselt nach dem Orte ihrer Herkunft; die aus einer tödtlich verlaufenen Pyämie gezüchteten Bakterien z. B. sind ausserordentlich viel virulenter, als die relativ harmlosen aus einer leichten Hauteiterung herrührenden u. s. w.

Zu betonen ist noch, dass alle diese Eiterungs- und Entzündungserreger nicht ausschliesslich pyogen wirken, sondern dass sie auch rein seröse Processe erzeugen, wie denn überhaupt die drei Hauptformen der Entzündung, die seröse, die fibrinöse und die eitrige, sich nur quantitativ von einander zu unterscheiden scheinen.

Vorkommen der Entzündungs- und Eiterungserreger bei Gesunden und ausserhalb des Körpers.

Staphylokokken wurden angetroffen im Staub, auf dem Erdboden, in der Luft, im Haushaltungsspülwasser, ferner fast constant auf der Oberfläche unserer Haut, im Schmutze der Fingernägel, im Mundspeichel, im Pharynxschleim, im Nasensecret, im Darminhalt, in der Vagina, in der Urethra.

Streptokokken wurden gezüchtet aus der Luft von Kranken- und Sectionssälen, aus dem Munde, der Nase, dem Pharynx, von der Haut, ferner aus dem Darme und — allerdings selten — aus der Vagina gesunder Frauen.

Der Diplokokkus pneumoniae Fraenkel ist ein ausserordentlich häufiger Bewohner der Mund- und Nasenhöhle, überhaupt des ganzen Anfangstheils des Respirationsapparates; zuweilen hält er sich auch im Darme auf.

Der Diplobacillus Friedlaender weilt normalerweise an denselben Stätten wie der Diplokokkus Fraenkel, nur ist sein Vorkommen ein sehr viel selteneres.

Der Bacillus pyocyaneus wurde gefunden auf der Haut, besonders in der Achselhöhle, ferner im äusseren Gehörgang und im Darmschleim; auch in der Luft und im Wasser trifft man ihn nicht selten.

Das Bakterium coli commune und **lactis aerogenes** finden sich im ganzen Digestionstractus, vornehmlich im Darme (der aerogenes mehr in den Säuglingsfaeces), weiterhin in der Vulva, Vagina und am Präputium, auf der Haut, in der Luft, im Wasser, in der Milch.

Die gemeinen Entzündungs- und Eiterungserreger halten sich also beim gesunden Menschen der Hauptsache nach auf der Haut und in den sogenannten offenen Körperhöhlen auf, die pyogenen Kokken mehr auf der Hautoberfläche und im Anfangstheil des Digestions- und Respirationstractus, das

pyogene Bakterium coli mehr im Darm. Es ist danach zu erwarten, dass die Eiterungs- und Entzündungsprocesse, welche auf der Haut und in der Nähe der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle sich abspielen, vorwiegend durch die Kokken, dagegen diejenigen des Darmkanals und des Urogenitalapparats und seiner ganzen Umgebung mehr durch das Bakterium coli resp. den Bac. lactis aerogenes in Scene gesetzt werden.

Vorkommen der Entzündungserreger bei Krankheiten.

Hauteiterungen.

Furunkel und Carbunkel weisen beinahe immer Staphylokokken auf (Staph. aureus und albus).

Dass die Traubenkokken in der That die Erreger der Carbunkel darstellen, bewies Garré durch ein Experiment an sich selbst. Er rieb sich eine Staphylokokkencultur in die intacte Haut seines linken Vorderarms ein; vier Tage später entstand ein charakteristischer Carbunkel, um denselben herum mehrere isolirte Furunkel; ihr Eiter enthielt denselben Staphylokokkus, der zur Impfung gedient hatte. Dieser Versuch macht es gleichzeitig wahrscheinlich, dass die Furunkel und Carbunkel wohl zunächst einer Infection der Ausführungsgänge der Hautdrüsen, in die das pyogene Material auf irgend eine Weise hineingepresst wird, ihre Entstehung verdanken. Thatsächlich sehen wir oft die Furunkel an solchen Stellen sich entwickeln, die Druck oder Reibung, z. B. durch Kleidungsstücke, ausgesetzt sind.

Panaritium. Im Panaritiumeiter sind sowohl Staphylokokken als auch Streptokokken, in seltenen Fällen auch das Bakterium coli commune angetroffen worden.

Abscess und Phlegmone. Erreger: Staphylo- und Streptokokken; ferner Fränkel'sche Pneumokokken bei manchen

Eiterungen besonders des kindlichen Alters und in solchen, die im Verlaufe einer genuinen croupösen Pneumonie sich entwickeln. In den Abscessen bei Typuskranken und -reconvalescenten finden sich häufiger Staphylo- und Streptokokken, gar nicht selten aber auch Typhusbacillen und Bakterium coli. Die Urinphlegmonen, die man nach Urininfiltration so häufig beobachtet, bergen meistentheils das Bakterium lactis aerogenes oder das Bakterium coli commune, die überhaupt bei den Eiterungen des Urogenitalapparates die grösste Rolle spielen.

Die sogen. kalten Abscesse werden gewöhnlich keimfrei befunden. Wir dürfen dieselben als Product der Tuberkelbacillen ansehen und thatsächlich gelang es auch im Thierversuch häufig, mit dem Eiter solcher kalten Abscesse Tuberculose zu erzeugen. Mikroskopisch ist es indessen nur in den seltensten Fällen möglich gewesen, die sehr spärlich im Eiter enthaltenen Tuberkelbacillen nachzuweisen. Auch bei grösseren, nicht-tuberculösen Abscessen werden bisweilen im Centrum der Eiterung die Bakterien vermisst und der Eiter erscheint dann leicht steril; man braucht in solchen Fällen nur in der Peripherie, der sogen. Abscessmembran, zu suchen, um die Eitererreger ohne Schwierigkeit zu finden.

Die Gasabscesse haben ebensowenig, wie die gewöhnlichen Abscesse, eine einheitliche Aetiologie. Gezüchtet wurde aus ihnen bisher 1. das Bakterium coli und das Bakterium lactis aerogenes, hauptsächlich aus den Gasphlegmonen in der Umgebung des Darmkanals; 2. ein besonderer Bacillus, der Bacillus emphysematosus. Unbewegliche, plumpe Stäbchen mit Fadenbildung. Anaerob. Gram positiv. In Gelatine geringes Wachsthum ohne Verflüssigung; in Bouillon stark stinkende Gasentwickelung, ebenso in Agar.

Dieser Bacillus findet sich in den Gasabscessen höchst selten allein, sondern beinahe immer vergesellschaftet mit den gewöhnlichen Eiterungsmikroben. Im Thierexperiment erzielt man durch subcutane Injection dieses Bakteriums bei

Meerschweinchen eine schwere, nichteitrige Entzündung mit Gasbildung, welche die Thiere bisweilen tödtet.

Dass Bakterium coli und lactis aerogenes Gasphlegmone veranlassen können, darf nicht Wunder nehmen; wissen wir doch, dass beide, bei Anaerobiose vornehmlich, sehr energische Gasbildner sind.

Bei der bakteriologischen Untersuchung eines Gasabscesses muss man immer auf die Gegenwart von anaeroben Mikroorganismen gefasst sein und in der Wahl des Culturverfahrens hierauf Bedacht nehmen.

Impetigo: Eine besondere anatomische Form der Eiterung innerhalb der Epidermisschichten, die zur Pustelbildung führt. Aus dem Pustelinhalt werden gewonnen der Staphylokokkus pyogenes albus und aureus und der Cereus albus. Aus diesen Befunden der gemeinen Entzündungserreger erklärt sich auch ohne Weiteres die klinische Thatsache, dass die verschiedenartigsten eitrigen Processe, Furunkulose u. A., dem eigentlichen Impetigoanfall theils vorausgehen, theils folgen.

Ecthyma: Ebenfalls eine Hauteiterung, bei der die pyogenen Mikroben angetroffen werden. Aus dem Eiter wurden Staphylo- und Streptokokken gezüchtet.

Herpes. Der Herpes Zoster wurde von Pfeiffer (Weimar) als eine Infectionskrankheit bezeichnet, deren Erreger der Klasse der Protozoen angehört. Die von Pfeiffer als Protozoen angesprochenen Zellen sind aber nicht als solche anerkannt worden, vor Allem fehlt bisher jede Möglichkeit, dieselben zu züchten. In den sich trübenden Bläschen finden sich stets Staphylokokken und Streptokokken, der Inhalt der klaren Bläschen ist öfters steril.

Beim Herpes labialis enthalten die Bläschen von Anfang an die Entzündungserreger, und zwar häufiger Streptokokken und Fränkel'sche Diplokokken als Staphylokokken; die Protozoen dagegen fehlen nach Pfeiffer's Angaben bei dieser Form des Herpes. Sobald der Bläscheninhalt getrübt ist, finden sich stets Staphylokokken darin und zwar theils neben den Streptokokken, theils allein. Es weisen diese Be-

funde darauf hin, dass der labiale Herpes kein eigentlicher Zoster ist. Im Grossen und Ganzen tritt er nur als Complication solcher Infectionskrankheiten auf, die selbst mit den gemeinen Entzündungserregern in ätiologischer Beziehung stehen (Pneumonie, Meningitis etc.); er kann vielleicht als eine secundäre Localisation der Erreger des Grundleidens aufgefasst werden.

Für den Herpes pharyngis (Angina herpetica) und laryngis scheinen dieselben Verhältnisse zuzutreffen, wie beim labialen Herpes.

Erysipel.

Das **Erysipel** wird hervorgerufen durch den Streptokokkus. Der alte Streit, ob dieser Streptokokkus erysipelatis (Fehleisen) verschieden sei von dem Streptokokkus pyogenes, dem Begleiter der Eiterungen, oder nicht, darf jetzt wohl als endgültig entschieden betrachtet werden. Beide Mikroorganismen sind zweifelsohne identisch; das beweisen sowohl die vollständig übereinstimmenden morphologischen und culturellen Eigenschaften, als auch die Resultate der Thier- und Menschenexperimente.

Mikroskopisches Verhalten der Streptokokken in den ergriffenen Hautpartien. Man unterscheidet am besten mit Fehleisen drei Zonen: 1. eine centrale, in welcher der Process in Rückbildung begriffenen ist, 2. den erhabenen Erysipelrand, und 3. eine periphere Zone jenseits dieses hochrothen Erysipelsaums, welche makroskopisch sich anscheinend noch vollständig normal verhält. In jeder dieser drei Zonen nun finden sich die Kettenkokken, weitaus am reichlichsten im Erysipelrand, in geringerer Zahl im centralen und im peripheren Gebiet. Dieselben liegen in den Lymphspalten und Lymphgefässen der Cutis und des subcutanen Fettgewebes; die Lymphräume sind fast vollständig von ihnen vollgepfropft. Manchmal lagern sie auch um die Lymphgefässe und um die Blutgefässe herum. In den Blasen beim Erysipelas bullosum ist der Streptokokkenbefund kein con-

stanter, dagegen fehlt er in den eitrigen Producten des Erysipelas phlegmonosum nie. Für gewöhnlich gelangen beim günstig verlaufenden Erysipel die Streptokokken nicht in die Blutbahn. Metastasen sind in Folge dessen eine Seltenheit im Symptomenbild der Wundrose. Es sind jedoch Fälle bekannt, in welchen man die Kettenkokken aus dem Blute der Kranken zu züchten vermochte, also eine Allgemeininfection bestand.

Immunität: Das einmalige Ueberstehen eines Erysipels verschafft keine Immunität. Das Erysipel gehört zu den Krankheiten mit zahlreichen Rückfällen. Das Blutserum von Personen, welche eben ein Erysipel überstanden haben, besitzt jedoch zuweilen immunisirende Eigenschaften; man kann mit grossen Dosen desselben nach einigen Angaben Thiere (Kaninchen, Mäuse) gegen Streptokokken vacciniren.

Experimentelle Beweise für die ätiologische Bedeutung des Streptokokkus für die Genese des Erysipels. Das Einbringen von Streptokokkenmaterial in seichte, oberflächliche Wunden am Kaninchenohr erzeugt eine erysipelartige Entzündung. Viel wichtiger sind die am Menschen gemachten Experimente. Ausgehend von der klinischen Erfahrung, dass bei Individuen mit vorgeschrittenem Lupus oder mit inoperablen Tumoren ein intercurrentes Erysipel den Stillstand oder gar eine Heilung des ursprünglichen Krankheitsprocesses herbeiführen kann, wagte man es, bei derartigen Kranken cutane Impfungen mit Streptokokkenculturen, die von Erysipelatösen stammten, vorzunehmen. Diese Versuche verliefen positiv, es stellte sich beinahe constant ein typisches, charakteristisch verlaufendes Erysipel ein. Dasselbe Resultat erzielten Koch und Petruschky mit einem Streptokokkus, der aus einem reinen Eiterungsprocess gewonnen war. Ein therapeutischer Einfluss mehrfacher Streptokokkeninfectionen auf den Verlauf des Carcinoms besteht wohl; allein die Kräfte der Patienten gehen bei den Erysipelimpfungen dermaassen zurück, dass eine practische Verwerthung derselben vollkommen ausgeschlossen erscheint.

Vorkommen von anderen Mikroorganismen beim Erysipel. In zwei Fällen von richtigem Erysipel (der zweite vom ersten angesteckt) züchtete Yordan den Staphylokokkus pyog. aureus. Es wäre danach anzunehmen, dass auch die anderen Entzündungserreger unter Umständen einmal Erysipel erzeugen können; der gewöhnliche Erreger ist aber ohne Frage der Streptokokkus.

Die bakteriologische Diagnose des Erysipels ist wohl nur höchst selten erforderlich; wenn eine solche nöthig, macht man am Rande des entzündeten Gewebes mit einer ausgeglühten Lanzette eine kleine Scarification und giesst mit der dabei austretenden Flüssigkeit Platten oder streicht über 4 bis 5 schräg erstarrte Gelatine- oder Agarröhrchen aus. Man wird dann in den meisten Fällen bereits in dem ersten, sicherlich aber in den weiteren Röhrchen Einzelcolonien von Kettenkokken bekommen.

Specifische Therapie des Erysipels und der Streptokokkenkrankheiten überhaupt. Marmorek erhöhte die Virulenz der Streptokokken, die sich in der künstlichen Cultur sehr leicht abschwächen, dadurch, dass er dieselben in Bouillon mit Zusatz von sterilem Pferdeserum züchtete. Mit den so erhaltenen hochvirulenten Culturen immunisirte er durch steigende Dosen Pferde, deren Serum nach seinen Angaben vaccinirende und heilende Eigenschaften gegen alle Streptokokkenaffectionen, auch beim Menschen, entfalten sollte. Petruschky, der die Arbeit Marmorek's einer Nachprüfung unterzog, war nicht in der Lage, seine Angaben zu bestätigen. Das Marmorek'sche Serum aus dem Institut Pasteur besass weder immunisirende noch therapeutische Wirksamkeit, auch bei den oben erwähnten Versuchen am Menschen nicht. Der Marmorek'sche Streptokokkus war wohl höchst virulent für Kaninchen, aber nicht für den Menschen.

Phlebitis und Lymphangitis.

Die Lymphangitis, die von einer peripher gelegenen — in manchen Fällen nicht nachweisbaren — Entzündung

oder Eiterung ausgeht, weist die gleichen Erreger auf wie diese, die Eiterkokken, bisweilen das Bakterium coli. Auch die infectiöse Form der Phlebitis, die als Begleiterscheinung zahlreicher Infectionskrankheiten auftritt, kann durch dieselben Mikroorganismen, welche die ursprüngliche Krankheit verschulden, verursacht sein; so ist z. B. der Tuberkelbacill in Phlebitiden tuberculöser Individuen, der Streptokokkus pyogenes in der puerperalen Phlegmasia alba dolens angetroffen worden. Häufiger aber ist die Gefässentzündung der Ausdruck einer Secundärinfection und darum finden sich auch als ihre Erreger in der Regel die gemeinen Eiterungsmikroorganismen. Die bakteritische Entzündung der Venen oder Lymphgefässe führt zur Bildung eines bakterienhaltigen Thrombus. Derselbe kann entweder so entstanden gedacht werden, dass in dem Gefässe circulirende Mikroorganismen an einer vorspringenden Stelle der Wand, etwa einer Klappe, haften oder aber dass die Bakterien durch die Vermittlung der Vasa vasorum von aussen her die Gefässwand durchdringen. Für die bakteriologische Untersuchung des Thrombus ist es wichtig zu wissen, dass die Bakterien nur in dem ältesten, erstangelegten Theile desselben und an der diesem entsprechenden Stelle in der Gefässwand sich finden; die centralen und peripheren Theile des Thrombus, die sich später rein mechanisch anlagern, sind oft keimfrei.

Nasen- und Halsentzündungen.

In den Secreten bei acuter **Rhinitis**, **Pharyngitis** und **Laryngitis** sind Staphylokokken und Streptokokken, ferner Pneumokokken und Pneumobacillen, die letzteren in der Nase etwas häufiger, nachgewiesen worden.

Bei der Rhinitis fibrinosa sind wiederholt Diphtheriebacillen gefunden worden; in anderen Fällen ist der Nachweis derselben nicht geglückt, so dass es nicht sicher ist, ob alle Fälle von Rhinitis crouposa zur Diphtherie zu rechnen sind.

Ozaena. Aus den Krusten der ozaenösen Nasen ist von verschiedenen Autoren (Löwenberg, Abel, Paulsen) ein Mikroorganismus gezüchtet worden, der so grosse Aehnlichkeit mit dem Bac. pneumoniae Friedlaender darbietet, dass auf seine genaue Schilderung verzichtet werden kann. Die Culturen sind schleimig, fadenziehend, bilden verhältnissmässig wenig Gas, und bringen die Milch nicht zur Gerinnung. Dass dieser sogen. Ozaenabacillus der Erreger der Krankheit ist, erscheint wenig wahrscheinlich. Der characteristische Ozaenageruch fehlt in allen Culturen; auch findet sich der Bacill nie in dem erkrankten Gewebe der Nase, sondern nur in ihren Secreten, deren eigenartige faulige Zersetzung er vielleicht verursacht. Wir sehen in dem Ozaenabacillus vorläufig noch einen durch die besonderen Verhältnisse der ozaenösen Nase ein wenig modificirten Friedländer'schen Bacillus.

Rhinosklerom. Auch die in den Rhinoskleromgeschwülsten gefundenen Bacillen gleichen dem Friedländer. Sie vergähren Zucker und Milch, jedoch in geringerem Grade wie der Pneumobacillus. Auf Kartoffeln oft unsichtbarer, bisweilen brauner, gasbildender Ueberzug. Im Gewebe trifft man die Bacillen fast ausschliesslich in den Zellen, in welchen sie Kern und Protoplasma zur Seite drängen, um fast die ganze Zelle auszufüllen (Mikulicz).

Noma. Schimmelbusch beschrieb besondere Nomabacillen; in einem hier untersuchten Falle von Noma fand sich das Bakterium coli commune; von diesen Befunden gilt wohl dasselbe, wie von dem Befund Friedländer'scher Bakterien bei der Ozaena und im Rhinosklerom.

Angina.

In der entzündeten Schleimhaut der ohne Belag verlaufenden Anginen sind für gewöhnlich Staphylokokken angetroffen worden, ebenso in den eitrigen Pfröpfchen der folliculären (oder lacunären) Angina. Die durch einen membranösen Belag charakterisirten Anginen zeigen häufiger Streptokokken, oft neben diesen auch Staphylokokken, bis-

weilen die letzteren allein. Schliesslich sind eine ganze Reihe von Fällen mitgetheilt, in denen sich nur Pneumokokken fanden.

Es ist der Versuch gemacht worden, nach diesem bakteriologischen Befunde eine Staphylokokken-Angina, eine Streptokokken-Angina und eine Pneumokokken-Angina zu sondern, deren jede ätiologisch eine besondere Form sein und auch klinisch sowohl in diagnostischer wie in prognostischer Hinsicht ihre besonderen Kennzeichen darbieten soll. Danach wäre die Staphylokokken-Angina eine relativ harmlose; sie führt kaum jemals zu complicirenden Erkrankungen. Die Streptokokken-Angina sei schwerer, zeige erheblichere Intoxicationserscheinungen (Fieber, Drüsenschwellung) und kann Nephritis und selbst allgemeine Sepsis im Gefolge haben.

Die Pneumokokken-Angina schliesslich sei durch ihren der Pneumonie ähnlichen Krankheitsverlauf, durch stürmischen Anfang, event. mit Schüttelfrost, hohes Fieber mit kritischem Abfall, gekennzeichnet.

Es muss jedoch betont werden, dass das klinische Bild dieser Anginen durchaus kein constantes ist und dass die Schwere der Erkrankung mehr von der Virulenz, als von der Art der vorhandenen Bakterien abhängt. Es kommen sowohl schwere Staphylokokken-Anginen (phlegmonöse Angina) vor, wie Anginen mit reinem Streptokokkenbefund, die so harmlos verlaufen, wie jene, bei denen nur der Traubenkokkus sich vorfindet. Andererseits sind schwere pseudomembranöse Anginen, die klinisch von echter Diphtherie gar nicht zu trennen sind und bei denen sich nur der Streptokokkus nachweisen lässt, nicht selten. Die Pneumokokken-Angina schliesslich hat zwar häufig den oben skizzirten charakteristischen Verlauf, doch keineswegs immer. Dazu kommt, dass vereinzelt Mandelentzündungen beschrieben worden sind mit ausschliesslichem Gehalt an Bakterium coli commune.

Vor allem aber liegt in einer nicht geringen Anzahl von Anginen eine Mischinfection mit mehreren der genannten

Kokken vor. Dann finden sich meist die beiden Bakterienarten von Anfang an nebeneinander; bisweilen jedoch lassen sich anfangs nur Streptokokken, nach Tagen aber daneben auch Staphylokokken oder gar die letzteren allein nachweisen; es hat dann der eine Kokkus zu dem anderen sich hinzugesellt und diesen überwuchert. Die Häufigkeit dieser Mischformen, die sich klinisch in keiner Weise von den reinen unterscheiden, macht allein schon eine strenge Sonderung der Anginen nach ihrem Erreger hinfällig.

Die Scharlach-Angina giebt meist Streptokokkenbefund.

Die **bakteriologische Diagnose** kann nach dem Gesagten nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus dem Krankheitsbild und -verlauf gestellt werden. Eine sichere Diagnose ermöglicht erst die mikroskopische und culturelle Prüfung; die letztere erfolgt in einfacher Weise durch Ausstreichen des auf die Mandel aufgedrückten sterilen Wattebäuschchens oder eines mit der geglühten Platinöse entnommenen Secret- oder Membranstückchens über 3—5 Glycerin-Agar-Röhrchen oder besser — wegen der Differentialdiagnose mit Diphtherie — über 3—5 Röhrchen mit Löffler'schem Serum resp. über eine Serumplatte. Die bakterielle Entscheidung wird häufig wegen der auf andere Weise nicht sicher auszuschliessenden Diphtherie angerufen werden müssen; wir kommen auf diesen Punkt im Kapitel „Diphtherie" ausführlicher zurück.

Wie sich aus dem Gesagten von selbst ergiebt, ist der Nachweis der Staphylo-, Strepto- oder Pneumokokken für die Prognose nur mit Vorsicht zu verwerthen.

Otitis media.

Gefunden wurden bei der serösen Mittelohrentzündung sowohl, wie bei der eitrigen und hämorrhagischen der Diplokokkus pneumoniae Fraenkel, der Streptokokkus pyogenes, der Staphylokokkus pyogenes, der Diplobacillus pneumoniae Friedlaender, der Bacillus pyocyaneus, allein oder in Misch-

infection, alles mehr oder weniger häufige Bewohner der Mundhöhle, die durch die Tuba Eustachii unter besonderen Umständen in's Mittelohr einwandern. Die Influenzaotitis birgt den Influenzabacillus, die tuberculöse constant den Tuberkelbacillus.

Bakteriologische Diagnose: Der Gehörgang wird mit Sublimat sorgfältig gereinigt, die Paracentese mit durch die Flamme gezogener Paracentesenadel gemacht, der austretende Eiter mit winklig gebogenem Platindraht entnommen und davon Platten (Agar wegen der Pneumokokken) gegossen.

Nach spontan eingetretener Perforation hat die Untersuchung keinen grossen Werth mehr, da die zahlreichen Mikroorganismen des äusseren Gehörgangs mit dem Secret vermischt sind. Bei Verdacht auf Tuberculose bei chronischer Otitis media ist der Eiter mikroskopisch auf Tuberkelbacillen zu untersuchen, eventuell auf Thiere zu verimpfen.

Meningitis.

Die Hirnhautentzündung tritt primär auf als Meningitis cerebrospinalis epidemica, secundär (metastatisch) bei Pyämie und zahlreichen Infectionskrankheiten, besonders nach Otitis media, Entzündung der Nasennebenhöhlen und croupöser Pneumonie. Eine Sonderstellung nimmt die tuberculöse Meningitis ein, welche die Hirnbasis bevorzugt. Aus dem Exsudat der secundären Meningitis wurden gezüchtet: der Diplokokkus lanceolatus Fraenkel, der Streptokokkus pyogenes, der Staphylokokkus pyogenes, das Bakterium coli und der Diplobacillus pneumoniae Friedlaender. Bei tuberculöser Meningitis weisen Eiter und Gewebsschnitte Tuberkelbacillen auf, und zwar theils allein, theils in Gesellschaft der phlogogenen Kokken. Diese Bakterien gelangen von der Nasenrachenhöhle (Lamina cribrosa), von dem Mittelohr aus oder vom ursprünglichen Eiterungsherd her, im letzteren Fall durch Vermittlung der Blutbahn auf die Gehirn- oder Rückenmarkshaut.

Die Eintrittspforte für die Bakterien bei der epidemischen Meningitis ist nicht sichergestellt.

Für die letztere galt bis vor kurzem als hauptsächlichster Erreger der Diplokokkus lanceolatus Fraenkel, der in zahlreichen Fällen in Reinculturen getroffen wurde. Es kommt aber für die Cerebrospinalmeningitis epidemischer Natur noch ein besonderer Erreger in Betracht, der Diplokokkus intracellularis meningitidis (Weichselbaum, Jäger). Dieser ist semmelförmig, paarig angeordnet, liegt fast immer innerhalb der Zellen und erinnert stark an Gonokokken. Im Exsudat lässt er sich leicht, in Schnitten schwieriger färben; am geeignetsten erweist sich das Löffler'sche Methylenblau. Gram negativ (nach Jäger positiv); Wachsthum nur bei 37°. Die Agarplatte zeigt oberflächliche, graue Colonien, die bei schwacher Vergrösserung in der Mitte schmutzig gelb aussehen, nach dem Rande hin heller werden. Die tiefen Colonien sind sehr klein, mit feiner Körnung und leicht gekerbtem Rande. Auf Glycerin-Agar kleine, graue Colonien, die zu einem dünnen Ueberzug zuweilen zusammenfliessen. Auf Blutserum zarter Belag. Um die Meningokokken längere Zeit fortzuzüchten, muss man sie alle 4—6 Tage frisch überimpfen. Sie sind schwach pathogen für Mäuse und Meerschweinchen bei Einspritzung in die Bauch- oder Brusthöhle, für Kaninchen bei Einverleibung in die Blutbahn.

Die klinische Diagnose geht von dem Grundsatz aus, bei dem gleichzeitigen Bestehen einer anderen Infectionskrankheit, so bei Pneumonie, Otitis, Tuberculose, die Erreger dieser als Ursache der Meningitis zu betrachten. Das Fehlen jeder gleichzeitigen Organaffection begründet die Diagnose epidemischer Hirnhautentzündung. Eine directe bakteriologische Diagnose ist intra vitam möglich durch die neuerdings mehrfach geübte Punction des Rückenmarkskanals. Mit dem Exsudat werden Präparate angefertigt, Agar- und Serumröhrchen resp. Agarplatten geimpft und Thiere inficirt. Bei Verdacht auf Tuberculose muss die specifische Tuberkelbacillenfärbung vorgenommen werden. Die Gewinnung der

Erreger aus dem Meningealeiter post mortem geschieht in derselben Weise. Da man sehr häufig den Diplokokkus trifft, ist es rathsam, mit dem Eiter sogleich eine weisse Maus oder Kaninchen zu impfen.

Bronchitis.

Die Bronchitis, welcher Natur sie auch sein mag, steht ebenfalls unter dem Einfluss der gewöhnlichen Entzündungserreger: Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Pneumobacillen, Bakt. coli. Durch die Einwirkung einer Erkältung oder einer der sonstigen Schädlichkeiten, die gewöhnlich zur Bronchitis führen, setzen sich diese normalen Bewohner des Anfangstheils des Respirationstractus in den Bronchien fest und lösen eine Entzündung aus.

Ihr Nachweis im Sputum ist einfach. Man lässt die Patienten den Mund mit einer Lösung von Borsäure oder Kali chloricum gründlich reinigen und dann in eine sterilisirte Glasdose husten. Das so erhaltene Sputum spült man sorgfältig in mehreren Schalen sterilen Wassers ab und streicht dann eine Flocke aus dem Centrum des Ballens hintereinander über mehrere Agarröhrchen oder über eine Agarplatte (Koch). Man kann auf diese Weise das gewöhliche Plattenverfahren umgehen, da in der Regel im bronchitischen Sputum in jedem Falle nur eine einzige der oben genannten Arten vorkommt; die zahlreichen Bakterienarten, die man beim Mikroskopiren des Auswurfs sieht, sind meist im Mund und Rachen hinzugekommen und haften darum in den äusseren Schichten des Sputums. In der Mehrzahl der Fälle entwickeln sich aus dem so behandelten Auswurf Reinculturen von Staphylokokken, Fränkel'schen Diplokokken oder Streptokokken. Ist eine Mischinfection vorhanden, so gelangen in den letzten Röhrchen die Colonien getrennt zur Entwicklung und lassen sich leicht isolirt abimpfen.

Die **Bronchitis foetida** weist dieselben Mikroben auf, ausser ihnen noch Fäulnissbakterien (Proteus u. a.).

Die grüne Farbe, welche man manchmal an dem bronchitischen Auswurf beobachtet, ist in einer Reihe von Fällen verursacht durch den Bacillus pyocyaneus, in anderen durch den Bacillus fluorescens und durch Sarcinearten.

Pleuritis.

Die Pleuritis hat keine einheitliche Bakteriologie. Sie entsteht primär oder secundär, im letzteren Falle im Anschluss an Lungenerkrankungen, an Krankheiten der Nachbarorgane, an ein Trauma, an eine Allgemeininfection. Die durch allgemeine Stauung bedingten Pleuraergüsse (Transsudate bei Herzfehlern, Morbus Brightii etc.) sind natürlich keimfrei, sofern nicht eine secundäre Infection stattgefunden hat, für welche die seröse Durchtränkung der Gewebe einen günstigen Boden bietet.

Der Tuberkelbacillus und die sämmtlichen pyogenen Mikroorganismen sind in der Lage, sowohl seröse, als auch eitrige Pleuritiden hervorzurufen.

Die primären Pleuritiden (sog. Erkältungspleuritiden) werden weitaus am häufigsten durch den Tuberkelbacillus veranlasst. Es folgen dann der Diplokokkus pneumoniae Fraenkel, der besonders in den Rippenfellentzündungen des kindlichen Alters eine grosse Rolle zu spielen scheint, und weiter die gesammten anderen pyo- und phlogogenen Mikroorganismen. Ob es sich in allen diesen Fällen aber wirklich um primäre pleuritische Ergüsse handelt, lässt sich nicht immer mit Sicherheit entscheiden, da die kleinste Lungenläsion, z. B. eine geringfügige Spitzenaffection oder eine Bronchopneumonie, die klinisch kaum zu diagnosticiren ist, Pleuritis nach sich ziehen kann.

Die secundären Pleuritiden weisen in einem Theil der Fälle dieselben Bakterien auf, welche auch die Grundkrankheit erzeugt haben. Wir begegnen also in denjenigen Ergüssen, die so häufig nach einer Pneumonie auftreten, in den sog. metapneumonischen Exsudaten, dem Diplokokkus, in den Ergüssen bei Lungentuberculose dem Tuberkelbacillus; in den

seltneren Ergüssen, welche den Abdominaltyphus complicicren, trifft man den Bacillus von Gaffky-Eberth; aus den Pleuritiden, welche ihren Ursprung von eitrigen Processen der Abdominalhöhle nehmen, lässt sich das Bakterium coli züchten u. s. w. Bei den Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt sind, z. B. beim Gelenkrheumatismus, beim Carcinom, ist auch das begleitende Pleuraexsudat bisher zumeist vergeblich nach Bakterien durchforscht worden. In einem anderen Theil der Fälle handelt es sich aber bei diesen concomitirenden Rippenfellentzündungen um eine secundäre Infection oder um Mischinfection. Der Pleuraerguss ist dann von den gewöhnlichen Entzündungserregern bevölkert; so trifft man öfters in den Empymenen nach Scharlach den Streptokokkus pyogenes; in denen nach Pocken die Staphylokokken, in denen nach Influenza wiederum den Diplok. lanceolatus Fraenkel u. s. w. Die Pleuritis metastatica, als Theilglied einer pyämischen Allgemeininfection, zeigt als Erreger den Staphylokokkus oder Streptokokkus pyogenes. Dasselbe gilt von den Pleuritiden, welche im Anschluss an penetrirende Wunden der Brustwand entstehen.

Die jauchigen Ergüsse enthalten neben den Eitererregern noch Fäulnissbakterien, für gewöhnlich den Proteus.

Methodik der bakteriologischen Untersuchung. Eine Pravaz'sche Spritze von 1—6 ccm Inhalt bleibt 6—12 Stunden aufgezogen in 5proc. Carbolsäure liegen und wird dann behufs vollständiger Entfernung des Desinficiens mit sterilisirtem Wasser sorgfältig ausgespritzt; oder aber man sterilisirt eine Roux'sche Spritze durch gründliches Auskochen. Die Stelle der Thoraxwand, an der die Probepunction stattfinden soll, wird mit Seife, Alkohol, Sublimat ($^1/_{1000}$), Aether gewaschen, und der Einstich, selbstredend nach vorheriger Desinfection der Hände, in der gewöhnlichen Weise vorgenommen. Die erhaltene Flüssigkeit wird in ein sterilisirtes Schälchen gespritzt und dann mit einem Tropfen derselben 4—5 Agarröhrchen hintereinander resp. eine Agarplatte beschickt; oder man träufelt einen Tropfen des Exsudats direct aus der

Spritze auf die Impffläche; die Röhrchen werden in den Brütofen bei 37° gebracht. Gleichzeitig werden Deckglaspräparate in der bekannten Weise angefertigt und auf Tuberkelbacillen und andere Mikroben untersucht. (Mit dem Rest der Flüssigkeit werden eventuell bei Verdacht auf Tuberculose 2—3 Meerschweinchen intraperitoneal geimpft. s. unten.) Die serösen Exsudate enthalten, wenn überhaupt, nur wenig Mikroorganismen; deswegen ist es sicherlich zuverlässiger, grössere Mengen der Flüssigkeit zu entnehmen, dieselbe zu centrifugiren oder sedimentiren zu lassen und den Bodensatz allein zu verarbeiten.

Diagnostische und prognostische Bedeutung der bakteriologischen Befunde. Für die serösen Exsudate ist die bakteriologische Untersuchung von keiner grossen Bedeutung. Die grösste Mehrzahl der serös-fibrinösen Pleuritiden erweist sich als bakterienfrei. Die metapneumonischen serösen Ergüsse enthalten zuweilen den Diplokokkus lanceolatus Fraenkel, und zwar sowohl vor, wie nach der Krise. Das wiederholt constatirte Vorhandensein von pyogenen Mikroben in serösen Rippenfellergüssen lässt nicht in allen Fällen die Schlussfolgerung zu, dass eine eitrige Metamorphose in ein Empyem eintreten wird; derartige Exsudate können sich unter Umständen vollständig zurückbilden. Ist in zweifelhaften Fällen von serofibrinöser Pleuritis die Entscheidung zu treffen, ob Tuberculose vorliegt oder nicht, so ist es am zweckmässigsten, Meerschweinchen die steril gewonnene Pleuraflüssigkeit ins Peritoneum zu injiciren und abzuwarten, ob die Thiere an Tuberculose zu Grunde gehen oder nicht. Dies Verfahren dauert aber immer einige Wochen und dann ist es auch keineswegs ganz zuverlässig; es lässt häufig im Stich; trotz evident tuberculösen Ursprungs des pleuritischen Exsudats bleiben die Thiere öfters gesund. Der Grund hierfür liegt in der überaus geringen Zahl, in der die Tuberkelbacillen im Exsudat zumeist vertreten sind; es ist deshalb rathsam, einen grösseren Theil

des Ergusses zu centrifugiren und den dabei erhaltenen Niederschlag auf die Meerschweinchen zu verimpfen.

Viel wichtiger ist die bakteriologische Untersuchung bei den **Empyemen.** Bleiben die mit dem Pleuraeiter bestrichenen Agarröhren steril, so weist dies mit der allergrössten Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass ein tuberculöser Process vorliegt. Der directe mikroskopische Nachweis der Tuberkelbacillen in den Deckglastrockenpräparaten gelingt nur in wenigen Fällen. Nicht selten sind die Empyeme der Phthisiker durch Secundärinfection verursacht.

Von verschiedenen Autoren sind aus der Art und der Virulenz der Bakterien, welche im Pleuraeiter vorkommen, Schlüsse gezogen worden für die Prognose und auch für die Therapie der Empyeme. Das Vorhandensein von Diplokokken soll eine viel günstigere Prognose darbieten, wie die Gegenwart der übrigen Eitererreger. Bei diesen sogen. pneumokokkischen Empyemen könne man deshalb mit einer weniger eingreifenden Therapie auskommen; die Thoracotomie ist bei ihnen überflüssig, die einfache Entleerung durch Punction genüge. Es ist in der That zuzugeben, dass die pneumokokkischen Empyeme meist eine gute Prognose geben. Trotzdem bleibt auch hier, wenn das Exsudat sich nicht rasch spontan oder höchstens nach einer Punction resorbirt, die Radicaloperation indicirt. Auf die Selbstabschwächung der Bakterien im Eiter oder gar auf ihr Absterben darf man, trotzdem die hier in Frage kommenden Organismen in unseren künstlichen Culturen zumeist nur kurze Zeit leben, nicht zu fest rechnen; es sind aus Pleuraeiter noch nach $3^1/_2$ Monaten Bakterien mit völlig ungeschwächter Virulenz gezüchtet worden. Im übrigen sind, allerdings vereinzelt, auch spontane oder nach einfacher Punction erfolgte Heilungen von Staphylokokken-, Streptokokken- und selbst Typhusbacillen - Empyemen beschrieben worden. Unentschieden ist noch die Frage, ob man diejenigen eitrigen Exsudate der Phthisiker, welche Tuberkelbaillen enthalten oder keimfrei befunden werden, operiren soll. Während die Operation aller anderen

Empyeme auch bei Phthisikern eine relativ gute Prognose giebt, ist bei den tuberkelbacillenhaltigen Empyemen die Voraussage eine schlechte; meist heilen sie nicht aus, es bleibt eine Fistel zurück und die chronische Eiterung führt zum Exitus. Trotzdem rathen manche Chirurgen auch bei diesen Empyemen zur Operation, da zweifellos auch derartige Fälle ausheilen können.

Pneumothorax. Der Pneumothorax mit Perforation, der so häufig bei Tuberculose eintritt, hat in der Regel ein eitriges Exsudat im Gefolge. Dies Exsudat birgt Tuberkelbacillen, mikroskopisch oder durch Thierexperiment nachweisbar, und in Folge der Mischinfection einen oder den anderen der pyogenen Kokken, daneben bisweilen noch Fäulnisserreger, besonders den Proteus. Von Pneumothorax ohne Perforation ist nur ein Fall bakteriologisch untersucht. Derselbe enthielt als Erreger den anaeroben gasbildenden Bacillus emphysematosus (s. S. 117). Die Methodik der Untersuchung ist dieselbe, wie bei Pleuritis.

Pneumonie.

Als der ursächliche Erreger der lobären, croupösen Pneumonie darf der Fränkel'sche Pneumokokkus bezeichet werden, der in über $^3/_4$ aller Pneumonien in dem normaler Weise von Bakterien ganz freien Lungengewebe nachweisbar ist. In einem grösseren Theil der Fälle findet sich der Pneumokokkus allein in dem erkrankten Gewebe, in anderen, weniger zahlreichen, kommen neben ihm noch Staphylokokken und Streptokokken vor. Es können aber auch Streptokokken allein, ferner diese im Verein mit Staphylokokken, selten Staphylokokken allein in pneumonischen Herden angetroffen werden. Daneben findet sich in einzelnen wenigen Fällen der Friedländer'sche Bacillus. Alle diese Bakterien leben, wie oben ausgeführt, in den oberen Luftwegen; selbst in dem nicht erkrankten Larynx sind sie noch — wenn auch hier schon seltener — nachgewiesen worden; in den Bronchien aber und im Lungen-

gewebe selbst kommen beim Gesunden Bakterien nicht vor. Es muss deshalb für gewöhnlich zum Zustandekommen der Pneumonie eine accidentelle, indirecte Ursache mitwirken (Erkältung, Trauma etc.), die das Bakterium befähigt, in den Luftwegen tiefer abwärts zu dringen und hier Entzündung anzuregen.

Es ist nun bis zu einem gewissen Grade möglich, die Pneumonien nach ihren Erregern von einander zu sondern:

1. Die Pneumokokken-Pneumonie entspricht dem wohlcharakterisirten Bilde der echten croupösen Pneumonie mit dem fibrinösen Exsudat in den Alveolen und der lobären Ausbreitung des Processes; klinisch kennzeichnet sich diese Form durch das rubiginöse Sputum, vor allem durch das plötzliche Einsetzen der Krankheit unter Frost, den hohen, stürmischen Verlauf und den kritischen Abfall des Fiebers. Dass dieser besondere Typus der Krankheit mit der Thätigkeit der Pneumokokken in ätiologischem Zusammenhang steht, ist durch folgende Thatsachen fast mit Sicherheit erwiesen. Einmal trifft man gerade in den typischen Fällen stets den Diplokokkus allein in dem Krankheitsherde, wo er intra vitam durch Punction leicht nachweisbar ist. Dann finden sich auch bei anderen Localisationen des Diplokokkus, so vor allem bei der Pneumokokken-Angina, oft genug die für die Pneumonie charakteristischen Allgemeinerscheinungen in ausgesprochenster Weise wieder. Schliesslich muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass das Blut von Menschen, die typische Pneumonie mit kritischem Abfall überstanden haben, Thiere gegen Pneumokokken zu immunisiren vermag. Es ist hierdurch der Beweis geliefert, dass Pneumonie-Reconvalescenten öfters gegen die Pneumokokken immun sind, und dadurch wird gleichzeitig verständlich, wieso die Krise mit einem Schlage die Krankheitserscheinungen verschwinden lässt, während das pneumonische Infiltrat doch unverändert bleibt. Man darf in diesen Thatsachen einen Beweis dafür erblicken, dass eine Giftwirkung der Pneumokokken in dem vorhergehenden Krankheitsbild die

entscheidende Rolle spielte; denn wenn jetzt die Krise die Krankheit wie mit einem Schlage wegwischt, so hat sich an der anatomischen Grundlage der Erkrankung, an dem Infiltrat selbst nichts geändert; nur die Giftwirkung der Pneumokokken ist weggefallen und darum dürfen die Erscheinungen, die jetzt geschwunden sind, auch auf jene zumeist bezogen werden.

Erwähnt sei schliesslich, dass durch Inhalation von Pneumokokken in günstigen Fällen echte Pneumonien experimentell erzeugt worden sind; meist stösst man bei diesen Versuchen auf Schwierigkeiten, weil die gewöhnlichen Versuchsthiere (Kaninchen, Mäuse), die so sehr viel empfänglicher für den Pneumokokkus sind, als der Mensch, in der Regel der septicämischen Allgemeininfection erliegen und eine localisirte Erkrankung bei ihnen schwer zu erzielen ist.

2. Die Streptokokken-Pneumonie entspricht dem klinischen Bilde der Bronchopneumonie (zellige, catarrhalische Pneumonie); das Infiltrat ist nur lobulär, meist schlaffer, nicht so fibrinreich; das Sputum schleimig-eitrig, nicht rostfarben; der Anfang nicht so ausgesprochen, der Verlauf schleichender, mit Remissionen und Intermissionen des Fiebers (sog. Streptokokkencurve), vor allem fehlt die Krise. Einzelne der Streptokokken - Pneumonien zeichnen sich durch besondere Schwere aus (Pneumonie infectieuse der Franzosen). Die Scheidung dieser Form ist jedoch nicht recht durchzuführen, weil einmal

3. die Staphylokokken-Pneumonie, die als Monoinfection übrigens recht selten ist, ihr absolut gleicht, und zweitens wegen der so häufigen

4. Mischformen, bei denen sich zwei oder gar drei der genannten Bakterien neben einander finden; diese Formen geben auch klinisch oft ein gemischtes Bild, das zwischen croupöser und Bronchopneumonie steht. Meist verräth das rubiginöse Sputum oder die Fiebercurve auch bei kleinen Infiltraten das Mitspielen der Pneumokokken, oder aber es bleibt bei einer anscheinend echten croupösen Pneumonie, die

jedoch in ätiologischer Hinsicht nicht rein, sondern Mischform ist, die Krise aus. Doch gelten im allgemeinen für diese gemischten Formen keine festen Regeln, sie machen die klinische Diagnose der Krankheitserreger im Einzelfall zu schanden.

5. Die Influenzapneumonie enthält den Influenzabacillus und zwar theils in Reincultur, theils mit Streptokokken oder Pneumokokken.

6. Die Pneumonie der Tuberculösen kann als käsige Pneumonie ausschliesslich durch den Tuberkelbacill erzeugt sein. Andererseits aber kommen in tuberculösen Lungen gar nicht so selten durch Streptokokken, Pneumokokken und Influenzabacillen verursachte Pneumonien vor. Wo die Pneumokokken mitwirken, begegnen wir wieder der besonderen Färbung des klinischen Bildes, den oben angeführten Zeichen der acuten schweren Infection.

7. Die complicirende Pneumonie bei anderen Infectionskrankheiten wird seltener durch deren Erreger (so die Typhuspneumonie durch Typhusbacillen), häufiger durch die gewöhnlichen Entzündungsmikroorganismen bedingt. Bei den Pneumonien, die nach Affectionen der Abdominalorgane sich einstellen, trifft man oft das Bakt. coli, so z. B. nicht so selten bei den Bronchopneumonien nach incarcerirten Hernien.

Die **bakteriologische Diagnose** kann aus dem Sputum gestellt werden, nur muss man die von Koch durch Kitasato für die Züchtung der Tuberkelbacillen direct aus dem Sputum angegebenen Cautelen anwenden, d. h. man muss den Sputumballen in Schälchen mit sterilisirtem Wasser tüchtig ausschwenken, um die zahlreichen in Rachen und Mund hinzugekommenen Bakterien abzuspülen; dann isolirt man eine Flocke möglichst aus dem Innern des Sputums und streicht diese in mehreren Impfstrichen über eine Agarplatte oder über mehrere schräge Glycerinagarröhrchen aus; den Rest untersucht man mikroskopisch.

Sehr häufig hat man mit der gut sterilisirten Pravazschen Spritze direct in die erkrankte Lunge eingestochen und

ein paar Tropfen des Exsudats angesaugt, die dann in der genannten Weise bakteriologisch verarbeitet wurden. Es hat dieser Eingriff — volle Aseptik vorausgesetzt — nicht die geringsten Bedenken und er wird auch ungewollt beim Suchen nach pleuritischen Exsudaten (Probepunction) oft genug ausgeführt, ohne dass er jemals irgendwie geschadet hat.

Handelt es sich nur um den Nachweis, ob der Pneumokokkus betheiligt ist, so thut man am besten, von dem zur Verfügung stehenden Sputum oder Lungensaft einen Theil direct einer Maus oder besser dem noch empfänglicheren Kaninchen subcutan einzuverleiben; bei Vorhandensein des Fränkel'schen Kokkus stirbt das Thier in 24—48 Stunden an der Diplokokkensepticämie, die durch die mikroskopische Untersuchung eines gefärbten Deckglaspräparates aus dem Herzblut des Thieres sehr leicht nachweisbar ist.

Eine **prognostische Bedeutung** kommt dem Bakterienbefunde nur in sehr beschränktem Maasse zu, weil auch bei der Pneumonie wieder die Virulenz des Erregers eine so grosse Rolle spielt. Immerhin darf man bei reinem Pneumokokkenbefund eher auf eine Krise rechnen, als bei allen anderen Formen. Es darf freilich nicht vergessen werden, dass auch bei reinen Pneumokokken-Pneumonien die Krise ausbleiben kann, andererseits, dass sie bei Streptokokken-Pneumonien etc. bisweilen erfolgt. Der Allgemeinzustand des Patienten spielt offenbar hier eine wesentliche Rolle und muss für die Voraussage der Krise in jeder Weise berücksichtigt werden. So ist bei Säuferpneumonien, bei den Pneumonien der Greise, Kyphotischer u. a. m. die Prognose auch bei reinem Pneumokokkenbefund eine schlechte; die Patienten sterben oft genug vor der Krise oder die Krankheit zieht sich hin und endigt spät, ohne Krise. Die Pneumokokken-Pneumonie der Tuberculösen berechtigt zu einer günstigeren Stellung der Prognose, als dies bei rein tuberculöser Natur der Krankheit der Fall ist.

Von der Auffassung der **Krise** als dem Eintritt von Immunität, sowie von dem bei einer Reihe von Pneumonikern

erbrachten Nachweis der immunisirenden Eigenschaft des Blutserums nach der Krise ist bereits oben gesprochen. Weshalb diese Immunität so schnell vorübergeht, in einzelnen Fällen schon nach Tagen wieder verschwunden ist, weiss man nicht. Jedenfalls aber steht klinisch fest, dass die Pneumonie gern recidivirt und beinahe zu den Krankheiten zu rechnen ist, die zur Wiedererkrankung geradezu disponiren. In einer Pneumokokkencultur sterben die Bakterien in wenigen (4—7) Tagen ab; dieses schnelle Untergehen der Kokken besteht aber nur in der Cultur, nicht im Körper, und es kann darum auch die Krise nicht erklären. Der Lungenherd und das Sputum enthalten auch während und noch lange nach der Krise lebende Bakterien; oft bleiben diese während der ganzen Zeit virulent; nimmt ihre Giftigkeit während der Krise etwas ab, so verstärkt sie sich doch erfahrungsgemäss bald wieder. Es sind also nicht die Kokken, die sich in der Krise verändern, sondern es ist der menschliche Organismus; derselbe wird für das Diplokokkengift unempfänglich, immun.

Uebertragung der Pneumonie. Die pneumonische Infection findet zumeist durch die Athemwege statt, nur bei der secundären, complicirenden Pneumonie mag in einzelnen Fällen der Krankheitserreger der Lunge durch die Blutbahn zugeführt werden. Eine directe Uebertragung der Pneumonie von Fall zu Fall erscheint als möglich; es liegen eine ganze Reihe von Berichten über Hausepidemien von Pneumonie vor. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich beim Ausbruch von Pneumonie wohl darum, dass Pneumokokken aus der Luft mit der Athmung aufgenommen werden, oder noch öfter darum, dass solche im Mund, Rachen oder Nase seit langem vorhanden waren und nun durch eine accidentelle Ursache befähigt werden, in die Lunge zu treten und dort die Entzündung auszulösen. Fs ist natürlich auch für die epidemische Verbreitung der Pneumonie nicht auszuschliessen, dass auf alle Betroffenen nur die accidentelle Ursache gemeinsam eingewirkt hat, der Pneumokokkus aber vielleicht gar nicht von einem Fall auf den anderen über-

zugehen brauchte, sondern bei allen Kranken schon präexistirte.

Von grossem Interesse ist die hereditäre Uebertragung der Pneumonie von der Mutter auf die Frucht; es sind einige wenige Fälle bekannt geworden, wo Kinder pneumonischer Mütter mit Pneumonie zur Welt kamen. Im Allgemeinen verbreitet sich der Pneumokokkus nicht ausserhalb der Lunge des erkrankten Individuums; die geringere Empfänglichkeit des Menschen schützt ihn für gewöhnlich vor der septicämischen Infection, wie wir sie z. B. bei dem empfänglicheren Kaninchen regelmässig treffen. In einigen Fällen aber ist der Pneumokokkus auch im Blute lebender Pneumoniker nachgewiesen worden. Hierbei hat es sich immer um besonders schwere letal endende Fälle gehandelt, so dass der Befund von Pneumokokken im circulirenden Blute immer als prognostisch ungünstig verwerthet werden muss. Bei den wenigen mitgetheilten Fällen von congenitaler Pneumonie müssen jedenfalls Bakterien in die Placenta gelangt und durch eine Placentarläsion — ohne eine solche ist die Placenta, wie ziemlich allgemein angenommen, für Mikroorganismen undurchgängig — auch in den kindlichen Kreislauf übergegangen sein. Wie alle fieberhaften Krankheiten, führt auch die Pneumonie leicht zum Abort. Das Kind, das die Diplokokken mitbekommt, kann aber eine richtige Pneumonie nur dann haben, wenn es bereits geathmet hat. In der That war bei den Kindern nur in zweien der mitgetheilten Fälle ein pneumonisches Infiltrat vorhanden; in den anderen fanden sich die Diplokokken im Blute des Kindes, es bestand eine Septicämie.

Endocarditis.

Die Endocarditis tritt gewöhnlich secundär im Verlauf verschiedener Krankheiten auf. In allererster Linie ist unter diesen zu erwähnen der Rheumatismus articulorum acutus, dessen überwiegende ätiologische Bedeutung für die Genese der Endocarditis bekannt ist. Die Erreger desselben

sind bisher noch nicht gefunden und auch die rheumatische Endocarditis gehört noch zu denjenigen infectiösen Affectionen, deren nähere Aetiologie nicht aufgeklärt ist. Dasselbe gilt von der Chorea, deren endocarditische Manifestationen wahrscheinlich auf Rechnung derselben rheumatischen Aetiologie zu setzen sind, und vom Erythema nodosum.

In den Auflagerungen an den Klappen nach Erysipel findet sich, durch Cultur und Mikroskop nachweisbar, der Streptokokkus pyogenes.

Bei der Endocarditis nach suppurativen Processen (Pyämie, Sepsis, Puerperalfieber) hat man in den Vegetationen den Streptokokkus oder den Staphylokokkus pyogenes, nach Osteomyelitis gewöhnlich den Staphylokokkus, nach Eiterungen der Abdominalhöhle das Bakt. coli commune angetroffen.

Verhältnissmässig häufig ist die Endocarditis nach croupöser Pneumonie; ihre Läsionen, welche mit Vorliebe die Aortenklappen treffen, beherbergen in der Regel den Diplokokkus lanceol. Fraenkel. Für die Endocarditis nach Influenza stehen bakteriologische Untersuchungen noch aus.

Die diphtheritische Endocarditis ist ausserordentlich selten; es ist in der Literatur nur eine Beobachtung von echter diphtheritischer Endocarditis (Mitralklappe) mit Nachweis der Diphtheriebacillen verzeichnet.

Beinahe ebenso selten, wie die diphtheritische, ist auch die echte typhöse, d. h. die durch den Bacillus Gaffky-Eberth bedingte Endocarditis.

Die tuberculöse Endocarditis ist schon lange bekannt. Sie sitzt mit einer gewissen Ausschliesslichkeit an den freien Rändern der Mitralissegel und zwar an der Vorhofsseite; Tuberkelbacillen sind wiederholt bei derselben nachgewiesen worden.

Die echte gonorrhoische Endocarditis steht unter

dem Einfluss des Gonokokkus, dessen Nachweis in endocarditischen Auflagerungen gelungen ist (Leyden).

Die Erreger der Endocarditiden nach Masern, Scharlach, Pocken sind, wie die Erreger der ursprünglichen Krankheit selbst, noch unbekannt.

Die Endocarditis, welche die acute Nierenentzündung complicirt, ist gewöhnlich durch dieselben Mikroben (Eiterungs- und Entzündungserreger) bedingt, welche den Process in den Nieren hervorgerufen haben.

Es ist jedoch zu betonen, dass bei allen den genannten Krankheiten und ebenso auch bei Malaria und bei Carcinom, die concomitirende Endocarditis nicht ein Effect des ursprünglich inficirenden pathogenen Keimes zu sein braucht, sondern dass sie der Ausdruck einer secundären oder einer Mischinfection sein kann, die sich auf dem durch den primären Infect geschwächten Endocard festgesetzt hat. Wir werden dann in den Klappenherden den Staphylokokken, den Streptokokken, den Diplokokken oder dem Bakt. coli begegnen, kurzum denjenigen Mikroorganismen, welche wir nun wiederholt schon als die Ursache secundärer Infection kennen gelernt haben.

Die sog. maligne, ulceröse Endocarditis ist ätiologisch und klinisch nichts weiter als eine bösartig verlaufende Form der gewöhnlichen Endocarditis, die zur Necrose der Vegetationen führt. Wenn sie durch die gemeinen Entzündungserreger, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken oder Bakterium coli in Scene gesetzt wird, so kann man sie auch als eine besondere Form von Pyämie ansehen, ausgezeichnet durch die Localisation der Metastasen an den Herzklappen. In einzelnen dieser Fälle war man im Stande, im circulirenden Blute der lebenden Patienten die Mikroorganismen nachzuweisen.

Experimentelle Erzeugung der Endocarditis durch Bakterien. Nach vorhergegangener Läsion der Klappen (durch Katheterisation von der rechten Carotis aus) hat man durch intravenöse Injection von Entzündungs- und Eiterungs-

erregern endocarditische Veränderungen von bösartigem Character bei den Versuchsthieren hervorrufen können. Dasselbe Resultat erreichte man ohne diesen schweren Eingriff, wenn man das Bakterienmaterial in einer Suspension, welche grössere Bröckelchen enthielt (z. B. aus einer Kartoffelcultur), in die Vene einführte. Die mit den Mikroorganismen beladenen Bröckel lagerten sich an den Klappen ab und bildeten auf diese Weise den Ausgangspunkt endocarditischer Veränderungen.

Bakteriologische Diagnose: In zweifelhaften Fällen ist es rathsam, das Blut bakteriologisch zu untersuchen (Methodik s. S. 156); es glückt, wie oben ausgeführt, manchmal, die Mikroorganismen im circulirenden Blute nachzuweisen; die Diagnose auf ulceröse Endocarditis ist dann gerechtfertigt. In der Mehrzahl der Fälle aber bleibt die Blutuntersuchung ohne Resultat, und zwar auch in solchen Fällen, die deutlich malignen Character tragen. Es kann daher die klinische Diagnose aus der bakteriologischen Untersuchung gerade bei dieser Erkrankung bisher wenig Nutzen ziehen.

Pericarditis.

Auch bei der Pericarditis ist der Unterschied zwischen primärer und secundärer Entzündung vom ätiologischen Standpunkt aus nicht recht durchzuführen. Die Hauptrolle in der Genese der Herzbeutelentzündung spielt wiederum der acute Gelenkrheumatismus, dessen Erreger, wie schon erwähnt, unbekannt ist. Die traumatische Pericarditis steht entweder unter dem Einfluss der zugleich mit der Verletzung in den Herzbeutel eingedrungenen Bakterien; oder aber es wird, bei nicht penetrirender Brustwunde, im Pericard durch die Contusion des Thorax, durch Gefässrupturen, Ecchymosen u. dgl. ein locus minoris resistentiae geschaffen, an dem im Blute gerade kreisende Mikroorganismen sich ansiedeln und Entzündung hervorrufen. Die Pericarditis im Verlaufe des Erysipels ist abhängig vom Streptokokkus pyogenes, die Pericarditis bei Pneumonie vom Diplokokkus Fraen-

kel, die puerperale und pyämische Pericarditis von den Eiterungserregern.

Eine Sonderstellung nimmt die tuberculöse Pericarditis ein, nächst der rheumatischen wohl die am häufigsten vorkommende. Ihr Erreger, der Tuberkelbacillus, gelangt in das Pericard durch directes Ueberwandern des tuberculösen Processes von den benachbarten Lungen her oder aber auf dem Wege des Blutes resp. der Lymphbahnen.

Die bakteriologische Diagnose ist intra vitam natürlich nur möglich bei einer eventuellen Punction bez. Operation des pericardialen Exsudates.

Myocarditis.

Myocarditis suppurativa. Mehr oder minder zahlreiche Eiterherde von wechselnder Grösse finden sich im Herzmuskel bei pyämischen Processen der verschiedensten Provenienz; sie beherbergen die pyogenen Mikroben.

Myocarditis acuta diffusa. Die acute Entzündung des Myocards kann alle rasch verlaufenden Infectionskrankheiten compliciren. Ihre bakteriologischen Verhältnisse sind noch wenig bekannt. Bei Typhus abdom. ist wiederholt der Bacillus Gaffky-Eberth im Myocard nachgewiesen. Häufig aber scheint es sich um Secundärinfection durch die gemeinen Entzündungserreger zu handeln. Die Stoffwechselproducte von Mikroorganismen vermögen gleichfalls derartige myocarditische Veränderungen hervorzurufen, z. B. die Gifte des Diphtheriebacillus, welche die Ursache der diphtheritischen Myocarditis sind.

Peritonitis.

Die entzündlichen Vorgänge am Peritoneum können auf chemischem Wege durch Stoffwechselproducte der Bakterien erzeugt werden (aseptische Peritonitis z. B. in Folge von Resorption von Zersetzungsproducten aus dem Darm bei Ileus); in der Mehrzahl der Fälle aber entstehen sie direct durch Bakterien (bakterielle oder septische Peritonitis).

Nach der Ursprungsstätte der Erreger theilt man zweckmässig die Peritonitiden ein in 1. solche, die vom Darm ausgehen und zwar sowohl vom Magen, Duodenum, Dünndarm, wie vom Coecum, Wurmfortsatz, Dickdarm und Rectum; 2. die von der Gallenblase und Leber; 3. die von Niere und Blase; 4. die vom weiblichen Genitaltractus ausgehenden; dazu kommen 5. die seltenen Fälle, wo die Infection hämatogenen Ursprungs ist und 6. die noch selteneren, wo die Peritonitis an einen operativen Eingriff sich anschliesst. In den erstgenannten 4 Gruppen können die Bakterien von dem Nachbarorgan in das Peritoneum fortwachsen (wie bei der puerperalen Peritonitis, bei der die Erreger auf den Lymphwegen vom Uterus aus das Peritoneum erreichen), ohne dass eine Continuitätstrennung des Ursprungsorganes vorliegt; oder aber eine solche findet statt, man spricht dann von einer Perforationsperitonitis. Die letztere ist die gefährlichere Form, weil durch die Perforation mit den Mikroorganismen noch andere Theile (z. B. Darminhalt) in den Peritonealsack treten, die chemisch und mechanisch als Reiz wirken und den Bakterien das Wuchern ermöglichen und erleichtern. Bei der ausserordentlich regen Resorptionskraft und der Ausdehnung der Resorptionsfläche, die das Peritoneum auszeichnen, führt, wie experimentell durch Einspritzen mässiger Mengen von Eiterkokken in die Bauchhöhle von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen erwiesen, nicht jedes Hineingelangen von Bakterien in den Peritonealsack der Versuchsthiere zur Peritonitis; es ist zur Entstehung derselben noch ein disponirendes Moment erforderlich, wie die besondere Virulenz der Bakterien (z. B. bei allgemeiner Sepsis), das gleichzeitige Hineingelangen von Darminhalt, im Experiment die Miteinführung grösserer Mengen von vorgebildeten Bakteriengiften u. a. m.

Die klinisch so wichtige Unterscheidung zwischen diffuser und circumscripter Peritonitis erfährt durch die bakteriologische Untersuchung keine weitere Förderung, da die Erreger in beiden Fällen dieselben sind.

Die bakteriologische Diagnose ist nur gelegentlich der Operation oder bei einer Probepunction zu stellen. Will man in einem Falle aus besonderen Rücksichten die Untersuchung auf Bakterien noch post mortem vornehmen, so muss sich dieselbe möglichst bald an den Exitus anschliessen, da das Resultat wegen des Einwanderns von Bakterien aus dem Darm schon nach einer Reihe von Stunden ein unsicheres wird. Von dem Ergusse resp. den Belägen des Peritoneums werden — neben der mikroskopischen Untersuchung — einfach Platten gegossen oder schräge Röhrchen bestrichen.

Die zahlreich ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen bei Peritonitis haben practisch verwerthbare Resultate bisher nicht ergeben. In einer Anzahl der Fälle handelt es sich um eine Polyinfection, d. h. um eine Infection mit mehreren Bakterienarten. Zumeist sind es Colibakterien, ferner Staphylokokken und Streptokokken, die sich in dem Exsudat finden. Daneben sind Pneumokokken constatirt worden, sowie eine grosse Reihe anderer Bakterien, von denen die Gonokokken, der Proteus vulgaris, der Bacillus pyocyaneus sowie mehrere von Tavel und Lanz beschriebene, nicht pathogene Arten, ein diphtherieähnlicher, ein tetanus- und ein actinomycesartiger Bacill erwähnt seien. Das am regelmässigsten bei Peritonitiden angetroffene Bakterium coli commune ist keine bakteriologische Einheit, sondern in seinen Formen und Eigenschaften so wechselnd, dass der Name Bakterium coli hier nur als Sammelname für eine ganze Gruppe von zahlreichen, mit einander verwandten Bakterien gelten darf. Bei der Infection von der Blutbahn aus findet sich natürlich nur ein Erreger, meist der Streptokokkus oder Pneumokokkus; bei der operativen Bauchfellentzündung sind gewöhnlich Streptokokken, bei der puerperalen ausser diesen auch die anderen Entzündungserreger nachgewiesen worden. Die tuberculöse Peritonitis ist durch den Tuberkelbacill hervorgerufen.

Nach allem hat die Peritonitis keinen specifischen

ätiologischen Erreger, wie ja auch die Organe, von denen sie ausgeht (Blase, Darm), gewöhnlich verschiedene Bakterien, beherbergen. Die vom weiblichen Genitale herrührenden Infectionen zeigen überwiegend die Kokken, die vom Darm ausgehenden mehr die Colibakterien. Ferner sollen die vom Dünndarm ausgehenden Peritonitiden bakterienärmer, die Dickdarmperitonitiden bakterienreicher sein, da der Dickdarminhalt viel zahlreichere Mikroorganismen enthält, als der Dünndarminhalt. Beide Unterscheidungen sind indessen durchaus nicht durchgreifende und man wird die bakteriologische Untersuchung des peritonitischen Exsudates vor der Hand diagnostisch nicht mit Sicherheit verwerthen können; ebensowenig darf ihr in prognostischer oder therapeutischer Hinsicht bisher eine nennenswerthe Bedeutung zugesprochen werden.

Perityphlitis.

Auch die Perityphlitis steht, wie alle vom Darm ausgehenden Entzündungen, unter der Herrschaft des Bakterium coli commune. Zur Untersuchung gelangten bis jetzt nur die perityphlitischen Abscesse und ihre Complicationen; man fand darin vorzugsweise die Colibacillen. Ihren besonderen Erreger zeigen natürlich die actinomykotische und die tuberculöse Perityphlitis.

Cholecystitis und Angiocholitis.

Normalerweise ist die Galle steril und nur im alleruntersten Abschnitte des Ductus choledochus finden sich das Bacterium coli commune und Kokken vor. Jedes Hinderniss aber, welches dem freien Abfluss der Galle im Wege steht (Gallensteine u. a. m.), ermöglicht die Infection der Gallenwege. Die den Darm bewohnenden Bakterien, vornehmlich das Bakterium coli commune, seltener Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken gelangen in die Gallenblase und Gallengänge und entfachen daselbst Entzündung und Vereiterung.

Die normale Galle besitzt keine bactericiden Eigenschaften; steril aufgefangen stellt sie sogar einen ziemlich guten Nährboden für Colibacillen und Staphylokokken dar.

Die Infection der permeabel gebliebenen Gallenwege findet beim Menschen statt in einzelnen Fällen von Typhus abd., von Cholera und von croupöser Pneumonie. Wir dürfen annehmen, dass auch in diesen Fällen die Infection vom Ductus choledochus aus erfolgt. Die Typhus- resp. Cholerabacillen weilen ja während der betreffenden Krankheiten regelmässig in virulentem Zustand im Darmkanal; der Pneumokokkus kommt selten im Darmtractus vor, ist aber in einzelnen Fällen von Pneumonie sicher daselbst nachgewiesen worden. Durch die Allgemeinerkrankung ist die Leber mehr oder weniger schwer in ihren Functionen geschädigt, der Gallenabfluss kein normaler und dadurch wieder die Infection vom Darm aus ermöglicht.

Eine Infection vom Blute aus wird in der menschlichen Pathologie wohl selten verkommen. Im Thierexperiment erreicht man diese nur, wenn man sehr grosse Bakterienmengen einführt, oder wenn man die Gallenwege vorher lädirt z. B. eine Gallenfistel anlegt.

Thierexperimente: Wenn man nach Unterbindung des Ductus choledochus Colibacillen centralwärts in den Gang einbringt, so gehen die Thiere (Hunde, Kaninchen) an eitriger Cholecystitis und Angiocholitis zu Grunde. Injicirt man nach Eröffnung des Duodenums die Bacillen direct in die Mündung des Choledochus, so erhält man bei genügender Virulenz der Coliculturen dasselbe Resultat.

Die bakteriologische Diagnose ist nur beim Gallenblasenempyem zu stellen und zwar durch aseptische Punction und Anlegen von Platten mit der erhaltenen Galle; ohne zwingenden Grund ist eine solche Punction aber nicht vorzunehmen, da sie auch bei saubester Ausführung meist geringe peritonitische Reizungserscheinungen nach sich zieht.

Leberabscesse.

Die sogenannten biliären Abscesse fallen in das Gebiet der Angiocholitis. Die pyämischen Leberabscesse sind ein Theilglied der purulenten Allgemeininfection (s. Pyämie und ihre Erreger S. 155). Leberabscesse nach gastrointestinalen Läsionen entstehen durch Vermittlung der Vena portarum; als Erreger fungiren die Colibacillen. Ueber die tropischen Leberabscesse s. bei Dysenterie.

Zur **bakteriologischen Diagnose** wird der beim Aufsuchen des Abscesses durch Probepunction mit steriler Pravaz'scher Spritze gewonnene Eiter verwerthet.

Cystitis.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass das Bakterium coli commune, resp. das Bakterium aerogenes die Hauptrolle in der Aetiologie der Cystitis spielen. Die anderen Eiterungs- und Entzündungsmikroben kommen allerdings ebenfalls in Betracht, sie treten aber entschieden hinter dem Aerogenes und Coli zurück. Eine Ausnahme machen nur die puerperalen Cystitiden (post partum), welche ebenso häufig den Streptokokkus pyogenes und den Staphylokokkus pyogenes aufweisen, ferner die gonorrhoischen Cystitiden, welche zum Theil wenigstens vom Gonokokkus abhängig sind, und die tuberculösen Cystitiden, die durch den Tuberkelbacillus ausgelöst werden.

Die Bakterien gelangen in die Harnblase

1. durch Unsauberkeit der Instrumente beim Katheterismus,

2. ascendirend durch die Harnröhre; besonders bei Frauen ist dies leicht der Fall,

3. durch Vermittlung der Niere. Einzelne Bakterien vermögen das Nierenfilter zu passiren und gelangen so mit dem Urin in die Blase.

Begünstigende Momente für die Entstehung einer Cystitis sind: die Erkältung, das Trauma, die Retentio urinae. Neben

den gewöhnlichen, wiederholt genannten Eiterungserregern hat man bei der Cystitis in vereinzelten Fällen noch andere, seltnere Mikroorganismen angetroffen: den sog. Mikrokokkus albicans amplus, den Diplokokkus subflavus, den Proteus u. a.; diese Bakterien sind jedoch an sich nicht pathogen und haben wohl nur im Mischinfect ihre Bedeutung. Der Proteus bedingt die faulige Zersetzung des Urins.

Bakteriologische Diagnose: Man katheterisirt mit ausgekochter Sonde und fängt den Urin in sterilen Gefässen auf. Männer lässt man auch einfach uriniren und benutzt dann zur Untersuchung die letzte Urinportion. Die Mündung der Harnröhre wird vorher sorgfältig gereinigt. Mit dem Urin werden Plattenculturen angelegt.

Thierexperimente: Durch Injection von Eitererregern in die Harnblase ist man in der Lage, bei männlichen Thieren mit Sicherheit eine Cystitis zu erzeugen, wenn man durch Ligatur des Penis 12—24stündige Harnverhaltung herbeiführt.

Ammoniakalische Harnzersetzung. Das Bakterium coli besitzt nur in sehr geringem Grade die Fähigkeit, den Urin zu zersetzen. Ammoniakalische Gährung findet nur unter dem Einfluss einzelner Formen des Bakterium coli bei schwach saurem oder alkalischem Urin statt; andere Coliarten vermögen den Urin nicht zu zersetzen. Eine ammoniakalische Cystitis entsteht. aber stets bei Anwesenheit von Staphylokokkus pyogenes oder von Proteus, sei es in Reincultur, sei es in Mischinfection mit Coli commune.

Pneumaturie. In einzelnen Formen von Cystitis, besonders bei gleichzeitigem Zuckergehalt des Urins, jedoch auch ohne Glycosurie, kommt Gasentwicklung in der Blase zu stande. Der Urin wird dann mit hörbaren Geräuschen entleert (Pneumaturie). Es handelt sich dabei zum Theil um Vergährung des Zuckers in der Blase durch Mikroorganismen; zum Theil sind besondere Coliarten, die sich durch reichliche Gasproduction auszeichneten (Aerogenes u. a.), aus solchem Urin gezüchtet worden. In einem dieser Fälle bestanden die gebildeten Gase neben CO_2, aus freiem Stickstoff und Wasserstoff.

Nephritis.

Ein bakteritischer Ursprung kommt in Betracht für

1. die primäre infectiöse Nephritis,
2. die als Complication von Infectionskrankheiten auftretende Nephritis, darunter die septische.

Bei der **acuten Nephritis** sind wiederholt Streptokokken nachgewiesen worden und zwar sowohl im Harn, aus dem sie mit dem Ende der Krankheit wieder verschwanden, als auch post mortem in den Nieren, in denen sie in den Gefässen, in den Epithelien und auf Cylindern gesehen worden sind.

Auch experimentell ist bei Thieren durch Streptokokkeninjection in's Blut acute Nephritis erzeugt worden; es traten dabei anfangs massenhaft Kettenkokken in den Harn über, später verschwanden diese; die Krankheit verlief jedoch weiter und führte zum Tode, in den Nieren waren dann keine Kokken nachweisbar. Es beweist dies, dass die Nephritis bakteritischen Ursprungs sein kann, ohne dass sich die Bakterien post mortem in der Niere finden (Mannaberg). Ihr Durchtritt durch die Niere kann unter Umständen ausreichen, um den anatomischen Entzündungsprocess anzuregen, der dann, unabhängig von ihnen, seinen weiteren Verlauf nimmt. In der Mehrzahl der Fälle von acuter primärer Nephritis freilich findet man in den Nieren die Bakterien.

Eine durch Bakterien erzeugte Nierenentzündung scheint übrigens gelegentlich auch von Anfang an als chronische Nephritis sich präsentiren zu können. In dem durch Vergiftung mit Pyocyaneus von Charrin beim Kaninchen erzielten, sehr langsam verlaufenden Krankheitsbilde fand sich wiederholt chronische Nephritis.

Die **complicirende Nephritis** zeigt in einer Reihe von Fällen den Erreger der Grundkrankheit; so sind Typhusbacillen in den Nieren bei Typhusnephritis, Diplokokken bei Pneumonienephritis und Recurrensspirillen im Harn eines

an Recurrensnephritis Leidenden nachgewiesen worden. In anderen Fällen fanden sich Streptokokken in der Niere (bei Pocken, Rheumatismus, einzelnen Fällen von Scharlach etc.); es dürfte sich dabei um eine secundäre oder um eine Mischinfection handeln. Schliesslich aber braucht die complicirende Nephritis überhaupt nicht durch Bakterien direct hervorgerufen zu werden, sondern sie kann eine toxische Nephritis sein, entstanden durch die Ausscheidung der von den Bakterien an der Stätte des Grundleidens producirten Toxine. Dies gilt namentlich für die Diphtherienephritis, bei der ebenso, wie meist bei der Scharlachnephritis, Bakterien in der Mehrzahl der untersuchten Nieren fehlen.

Die bakteriologische Diagnose kann intra vitam aus dem Harn (ev. nach Centrifugirung desselben) gestellt werden, wenn eine Erkrankung der ableitenden Wege, vor allem der Blase, nicht vorliegt. Denn normaler Weise gelangt der Harn keimfrei in die Blase, in der er auch steril bleibt; erst in der Harnröhre verunreinigt er sich mit Bakterien. Deshalb kann der Harn, der mit sterilem Katheter aus der gesunden Blase entnommen ist, direct auf einen Nährboden übertragen werden und die eventuell daraus wachsenden Bakterien dürfen als aus der Niere stammend betrachtet werden. Es genügt übrigens beim Manne für gewöhnlich die Ausspülung der Urethra mit der ersten Hälfte des in der Blase befindlichen Urins selbst; wenigstens ist der letztentleerte Harn beim Gesunden in der Regel keimfrei.

Eine **diagnostische oder prognostische Bedeutung** kann dem Bakteriennachweis bei der Nephritis bisher nicht zugesprochen werden. Nach Mannaberg finden sich Streptokokken im Harn nur bei dem wahren acuten Morbus Brigthii, der rasch und günstig verläuft, dagegen fehlen sie von vornherein in den nur scheinbar acuten, später als chronisch sich erweisenden Fällen. Von anderer Seite ist diese Angabe bisher jedoch nicht bestätigt.

Perinephritis.

Die Perinephritis nach Erkrankung von Nachbarorganen (Niere, Darm) weist als Erreger gewöhnlich das Bakterium coli auf. Die Perinephritis nach Trauma oder bei Allgemeininfection kann durch jeden Eiterungsmikroorganismus bedingt sein.

Pyelonephritis.

Es ist zu unterscheiden zwischen einer ascendirenden und einer descendirenden Pyelonephritis. Die erstere Form, die weitaus häufigere, zeigt genau dieselben Mikroorganismen wie die Cystitis, von der sie abhängt und deren letzte unheilvolle Etappe sie darstellt; am häufigsten in Betracht kommt also auch hier das Bakterium coli, resp. aerogenes. Bei der descendirenden Form, bei der Infection von der Niere aus, handelt es sich meistens um pyämische Processe und die ihnen zugehörigen Erreger.

Bei der ascendirenden Pyelonephritis kommen die Bakterien in das Nierenbecken unter Vermittelung einer Harnretention. Durch den Urinabfluss nicht mehr gestört, wandern die Mikroorganismen, welche die Blase in Entzündung versetzt haben, in den Ureter ein und in diesem sich vermehrend, wachsen sie schliesslich continuirlich bis in das Nierenbecken in die Höhe.

Bei chronischem Verschluss des Ureters kann es zur reinen Pyelonephritis ohne vorhergegangene Cystitis kommen, wenn Entzündungserreger im Blute kreisen, durch die Niere ausgeschieden werden und sich im gestauten Urin des Nierenbeckens ansammeln.

Die bakteriologische Diagnose ist intra vitam nur möglich bei einer eventuellen Operation.

Thierexperimente. Nach Unterbindung des Ureters erzielt man bei Kaninchen Pyelonephritis mit Colibacillen oder Eiterkokken sowohl durch Injection dieser Bakterien direct

in das Nierenbecken oder den Ureter oberhalb der Ligatur, als auch durch intravenöse Injection.

Entzündungen der weiblichen Genitalorgane.

Vulvitis. Die eitrigen Entzündungen der Vagina sind verursacht durch die Eitererreger, die diphtheritische Entzündung durch den Diphtheriebacillus, die gonorrhoische durch den Gonokokkus.

Endometritis. Die Endometritis puerperalis ist immer bakteriellen Ursprungs (Streptokokken, Staphylokokken, Colibacillen); von den sonstigen Endometritiden ist die grösste Zahl auf Rechnung der Gonorrhoe zu setzen.

Salpingitis und Oophoritis. Die Entzündungen der Tuben und Ovarien stellen zumeist eine Fortsetzung des endometritischen Processes dar. Die Bakterien gehen continuirlich von der Schleimhaut des Uterus auf die der Tube und von dieser auf die Ovarien über. Die häufigste Ursache ist demgemäss wiederum die Gonorrhoe. Sonst wurden noch nachgewiesen Streptokokken, Staphylokokken, Colibacillen und die Fränkelschen Pneumokokken. Eine Sonderstellung nimmt die Tuberculose der Tuben ein; ganz vereinzelt kommt in denselben Aktinomykose vor. Die Oophoritiden, welche im Verlauf mancher Infectionskrankheiten auftreten, verdanken ihre Entstehung dem Erreger der Grundkrankheit oder sind secundär durch die Eiterungsmikroben verursacht.

Perimetritis und Parametritis. Die primären Entzündungen des Perimetriums und des parametralen Bindegewebes sind fast ausnahmslos auf Rechnung einer puerperalen Infection (Streptokokken, Staphylokokken, Bakterium coli, in Mischinfection auch Proteus) zu setzen, bei welcher die Eitererreger auf dem Wege der Lymphbahnen auf das Perimetrium und in das Beckenzellgewebe gelangen. Die secundären Entzündungen bieten dieselben ätiologischen Verhältnisse, wie die Salpingitis und Oophoritis, deren Complication sie darstellen. Auch bei ihnen kommt wieder recht häufig die Gonorrhoe, seltener die Tuberculose in Betracht.

Entzündliche Augenkrankheiten.

Conjunctivitis. Bei der einfachen Conjunctivitis wurden gezüchtet: Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken. Die diphtheritische Conjunctivitis wird erregt durch den Diphtheriebacillus, die gonorrhoische durch den Gonokokkus, die tuberculöse durch den Tuberkelbacillus.

Keratitis. Ein Theil der Keratitiden verdankt seine Entstehung den gemeinen Entzündungs- und Eiterungserregern, die durch eine Läsion der Hornhaut Gelegenheit zum Eindringen in dieselbe finden, ebenso das Hypopyon.

Iritis und Choroiditis. Die tiefer gelegenen Entzündungen des Auges entstehen secundär durch continuirliches Ueberwuchern der Eitererreger von der Hornhaut aus (Contactinfection) oder metastatisch durch Verschleppung der Bakterien auf embolischem Wege (bei Puerperalfieber, Pyämie etc.). Das Gleiche gilt von der Panophthalmitis. Die primären Entzündungen der Netz- und Aderhaut werden gewöhnlich auf die Wirkung von Stoffwechselproducten der Bakterien zurückgeführt; diese selbst dringen in der Regel über die Hornhaut nicht hinaus.

Sympathische Ophthalmie. Bei sympathischer Ophthalmie constatirte Deutschmann eine Piainfiltration und das Vorhandensein entzündungserregender Mikroorganismen in der Sehnervenscheide des sympathisch erkrankten Auges. Er führte die sympathische Entzündung auf eine directe Uebermittlung der Mikroben in der Sehnervenbahn von dem primär afficirten Auge her zurück. Seine Befunde sind indess nicht bestätigt worden und der parasitäre Ursprung der sympathischen Ophthalmie gilt heute als sehr zweifelhaft.

Chalazion. Das Chalazion wird als Ausdruck einer chronischen Entzündung des tarsalen Bindegewebes angesehen, die durch das Eindringen von Entzündungserregern in die Ausführungsgänge der Meibohm'schen Drüsen und in die Haarfollikel der Cilien verursacht ist. In dem Granulationsgewebe des Chalazion finden sich stets Riesenzellen und Tangl con-

statirte in denselben das Vorkommen von Tuberkelbacillen. Sein Befund blieb indessen ganz vereinzelt; zahlreich vorgenommene Verimpfungen von Chalaziongewebe auf Thiere führten niemals zur tuberculösen Erkrankung derselben.

Trachom. Im Inhalt der Trachomfollikel sind wiederholt Diplokokken nachgewiesen worden, die den Gonokokken sehr ähnlich sehen sollen. Die Uebertragung der Erkrankung mittelst dieser Mikroorganismen scheint einige Male geglückt zu sein; ihre specifische Bedeutung ist aber durchaus noch fraglich.

Pyämie und Sepsis.

Pyämie und Sepsis sind sowohl klinisch wie ätiologisch nicht scharf von einander zu trennen. Sie werden beide durch die Eiterungserreger verursacht, mit dem Unterschiede allerdings, dass bei der Sepsis mehr das Moment der Intoxication in den Vordergrund tritt, während es bei der Pyämie durch Bakterienverschleppung auf dem Wege der Blutbahn zur Entwicklung multipler Eiterungsherde (Metastasen) kommt. Die sogen. putride Intoxication und das acute maligne Oedem (die Gangrène foudroyante der Franzosen) dürfen nicht zu der gewöhnlichen Sepsis gerechnet werden. Diese beiden Affectionen nehmen in ätiologischer Hinsicht eine Sonderstellung ein, indem die erstere einer Mischinfection mit Fäulnissbakterien, in erster Linie dem Proteus Hauser (s. Proteusinfectionen), ihren Ursprung verdankt, die andere einen besonderen specifischen Erreger, den Bacillus des malignen Oedems (Vibrion septique s. Malignes Oedem) besitzt. Es kommen danach für die Pyämie und Sepsis des Menschen als Erreger nur in Betracht: der Streptokokkus pyogenes, der Staphylokokkus pyogenes, der Diplokokkus lanceolatus Fraenkel, das Bakterium coli commune und der Diplobacillus pneumoniae Friedlaender. Den Ausgangspunkt für die Pyämie und Sepsis stellt meistentheils ein primärer Eiterungs- oder Entzündungsherd dar; ist ein solcher nicht nachzuweisen, dann spricht man von kryptogenetischer

Septicämie. Dabei ist aber in der Mehrzahl der Fälle der primäre Herd nur dem Nachweis entgangen, weil er an versteckten Stellen liegt. Als derartige verborgene Ausgangspunkte septischer Affectionen sind die Mediastinitis, Prostataabscesse, neuerdings die Eiteransamlungen in den Nasennebenhöhlen (Antrum Highmori, Keilbeinhöhle etc.) bekannt geworden. Nur in den seltensten Fällen wohl handelt es sich wirklich um eine directe Aufnahme der Entzündungserreger ins Blut von der äusseren oder einer inneren Körperoberfläche her ohne Bildung eines primären Herdes.

Bakteriologische Diagnose. Der Nachweis der Bakterien im Blut gelingt bei weitem nicht in allen Fällen. Bei der septischen Intoxication kann dies nicht überraschen, da die Mikroorganismen bei derselben, wenn überhaupt, so nur in sehr geringer Zahl im Blute kreisen. Bei der Pyämie glückt der Nachweis der Bakterien im Blute weit häufiger, besonders um die Zeit der Schüttelfröste, wenn die inficirten Thromben wandern und frische Metastasen erzeugen; allein auch hier bleibt das Resultat der Blutimpfung oft genug ein negatives.

Die Technik der Blutuntersuchung ist eine einfache. Der Finger des Patienten wird mit Seife, Alkohol, Sublimat und Aether desinficirt, mit durch die Flamme gezogener Lancette in die Kuppe desselben ein leichter Einstich gemacht und das hervorquellende Blut mit dem geglühten Platindraht auf Nährböden gestrichen; eventuell werden Platten gegossen. Besser ist es, eben wegen der immer nur in spärlicher Anzahl circulirenden Bakterien, grössere Mengen von Blut zu verarbeiten; man aspirirt dasselbe mit sterilisirter Roux'scher Spritze aus einer durch Compression zur Anschwellung gebrachten Vene.

Die metastatischen Abscesse werden aseptisch geöffnet, mit ihrem Eiter direct Culturen angelegt resp. Platten gegossen und Deckgläschenpräparate angefertigt.

Die Ausscheidungsproducte Septischer, Harn, Schweiss und Speichel, führen manchmal die Erreger der Krankheit mit sich und es ist darum in geeigneten Fällen angebracht,

auch diese Secrete bakteriologisch zu untersuchen. Die Elimination der Bakterien auf diesem Wege stellt eine Art Selbsthülfe des Organismus dar, der sich von den Krankheitserregern zu entlasten sucht.

Thierexperimente. Die experimentelle Septicämie, wie man sie durch die verschiedensten Mikroorganismen beim Thiere hervorzurufen in der Lage ist, darf mit der menschlichen Sepsis nicht ohne weiteres in Parallele gestellt werden. Im Thierexperiment haben wir es mit einer unbegrenzten Vermehrung der Bakterien im Blute zu thun, wobei allerdings zu betonen ist, dass die Mikroben erst eine gewisse Zeit vor dem Tode der Versuchsthiere so enorm im Blute zu wuchern beginnen. Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Pyämie. Durch alle Infectionspforten und mit allen eitererregenden Bakterien vermag man dieses Krankheitsbild beim Thier zu erzeugen; Bedingung ist selbstverständlich, dass die Mikroorganismen, mit welchen man experimentirt, auch eine genügend starke Virulenz besitzen.

Puerperalfieber.

Das Puerperalfieber ist eine nur klinisch gesonderte, in Bezug auf ihre Erreger aber jeder anderen gleichstehende Form der Sepsis oder Pyämie. Der Streptokokkus pyogenes, der Staphylokokkus pyogenes, seltener das Bakterium coli sind als seine Erreger angetroffen worden. Die Schwere der Affection wird dadurch bedingt, dass die Bakterien direct in die offenstehenden Gefässlumina der durch den Geburtsact lädirten Uterusschleimhaut und so in die allgemeine Circulation gelangen können. Verhältnissmässig günstig gestaltet sich der Process, wenn die Gefässe bereits thrombosirt und die grösseren Lymphstämme wieder verschlossen sind. Die Bakterien wandern dann durch die Lymphspalten zwischen den Muskelfibrillen, erreichen das Beckenbindegewebe und entfachen dort eine locale, umschriebene Eiterung, die puerperale Parametritis. Das gleichzeitige oder rasch nach einander einsetzende Auftreten so auseinanderliegender Eiterungen,

wie es die Peritonitiden, Empyeme, Gelenkentzündungen etc. der puerperalen Sepsis sind, kann nur durch die Verschleppung der Keime auf dem Wege der Blutbahn zu Stande kommen.

Erwähnt sei, dass in der Milch von Wöchnerinnen, die am Kindbettfieber erkrankt waren, nicht selten Eiterkokken nachgewiesen worden sind.

Osteomyelitis.

Die Osteomyelitis ist keine specifische Erkrankung. Als ihre Erreger wurden am häufigsten nachgewiesen die Staphylokokken, und zwar sowohl der aureus wie der albus. Viel seltener wurden aus osteomyelitischen Herden gezüchtet: der Streptokokkus pyogenes, der Diplokokkus Fraenkel, der Typhusbacillus und das Bakterium coli commune. Die Osteomyelitis darf nach diesen Befunden als eine durch ihre Localisation im Knochenmark klinisch charakterisirte Form der Pyämie betrachtet werden. Eingangspforten für die Bakterien stellen dar die Haut und die offenen Körperhöhlen. Es ist jedoch keineswegs nöthig, dass primäre Herde (Furunkel, Panaritium u. a. m.) in jedem Falle vorhanden sind; die normaler Weise auf Haut und Schleimhäuten weilenden Lebewesen machen eine derartige Annahme im Einzelfalle überflüssig. Die Osteomyelitis kommt ausschliesslich bei jugendlichen Individuen vor, sie ist als die Pyämie der Entwicklungsperiode bezeichnet worden. Bei jugendlichen Individuen bietet eben die Wachsthumszone des Knochens einen Locus minoris resistentiae dar, an welchem die Bakterien, wenn sie aus irgend einer Ursache in die Circulation gerathen, haften und sich vermehren können.

Experimentelle Beweise. Wenn man jungen Thieren (Kaninchen oder Hunden) pyogene Mikroorganismen intravenös injicirt, bekommt man subperiostale Abscesse und eitrige Infiltrationen des Knochenmarks. Bei älteren Thieren hat man nur dann positive Resultate zu verzeichnen, wenn man zuvor einen Knochenbruch, also gewissermaassen artificiell

einen Locus minoris resistentiae schafft. Man erhält unter diesen Umständen osteomyelitisähnliche Veränderungen im Bereich der Bruchstelle. Diese experimentellen Ergebnisse stehen mit der menschlichen Pathologie im Einklang, da ja die Osteomyelitis, wie oben erwähnt, eine Krankheit des jugendlichen Alters darstellt.

Pyocyaneus-Allgemeininfection.

Der Bacillus pyocyaneus ist im allgemeinen ein recht harmloses Bakterium; sein Vorkommen im Wundeiter, bei Otitis media etc. verzögert den Heilungsvorgang der betreffenden Krankheit nur unerheblich und schafft die bekannte grüne oder blaue Verfärbung des Eiters und der Verbandstoffe. Im kindlichen Organismus aber erweist der Pyocyaneus sich bisweilen perniciös und scheint unter Umständen zu schwerer Allgemeininfection Anlass geben zu können. Neumann gewann ihn aus dem Blut und den inneren Organen eines an hämorrhagischer Sepsis zu Grunde gegangenen Neugeborenen. H. Kossel fand ihn bei Kindern im meningealen Exsudat nach Otitis, im diarrhoischen Stuhl, bei Nephritis, bei entzündlichen Affectionen des Nasenrachenraums; er ist der Ansicht, dass der Bacill entweder direct durch Vermittlung der Blutbahn oder indirect durch seine Stoffwechselproducte den kindlichen Organismus schwer schädigen könne.

Dritter Theil.

Specifische Bakterienkrankheiten.

Typhus abdominalis.

Morphologie der Typhusbacillen. Die Bacillen des Abdominaltyphus wurden von Koch und Eberth zuerst gesehen, von Gaffky 1884 in Reincultur gezüchtet.

Die Typhusbacillen sind kleine plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden (0,5—0,9 : 1—3 μ). Im Gewebe liegen sie in der Regel einzeln, in den Culturen dagegen paarweise und gar nicht selten in längeren Verbänden (Fäden) zusammen. Sie sind im Besitze von 8—18 end- und seitenständigen Geisseln und in Folge dessen ausserordentlich lebhaft (schlangenartig) beweglich. Ihr Tinctionsvermögen steht hinter dem anderer Bakterien etwas zurück; sie färben sich ziemlich schwer; deshalb ist es rathsam, zu ihrer Färbung die wässrigen Farblösungen, auch die verdünnte Carbolfuchsinlösung etwas zu erwärmen. Gram'sche Färbung negativ.

Sporenbildung. Von Gaffky wurden endständige, helle, eiförmige Körperchen, welche bei der Tinction angeblich ungefärbt blieben, als Sporen angesprochen. Diese Gebilde (Polkörner) sind jedoch nach späteren Untersuchungen als Involutionsformen aufzufassen. Jedenfalls zeichnen sich die Bacillen, welche Träger solcher Körperchen sind, nicht durch eine besondere Resistenzfähigkeit aus; sie werden bereits durch ein 10 Minuten langes Erhitzen auf 60° mit Sicherheit vernichtet.

Der Typhusbacillus kommt bei O-Abwesenheit fort, doch bei weitem nicht so gut wie bei Gegenwart von Sauerstoff (facultative Anaerobiose).

Temperaturoptimum für den Typhusbacillus ist die Brüttemperatur; er gedeiht jedoch auch bei Zimmertemperatur ganz gut. Maximum 46°.

Culturelles Verhalten der Typhusbacillen. Der Bacillus des Abdominaltyphus zeigt — im Gegensatz zu den meisten anderen pathogenen Bakterien — auch auf leicht sauren Nährböden ein üppiges Wachsthum.

Gelatineplatte. Tiefe Colonien: Klein, punktförmig, scharf umgrenzt; bei schwacher Vergrösserung von bräunlichgelber Farbe und wetzsteinartigem Contour. Oberflächliche Colonien: Viel grösser, bilden einen bläulich irisirenden feinen Ueberzug mit unregelmässigem gezackten Rande. Nur die Mitte der Colonie zeigt sich bei schwacher Vergrösserung gelblich gefärbt, gegen die Ränder zu ist ein zierliches Furchen-Liniennetz zu bemerken, so dass hier eine blattartige Zeichnung entsteht. Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Gelatinestichcultur: Entwicklung längs des ganzen Impfstichs. Ausgeprägt wiederum das Oberflächenwachsthum, das sich genau so darstellt, wie die oberflächlichen Colonien auf der Platte.

Gelatinestrichcultur: Von der Mitte aus wird bald die ganze Gelatineoberfläche von einem feinen irisirenden, bläulichen Häutchen überzogen.

Auf sämmtlichen Gelatineculturen kommt es ziemlich häufig zu einer eigenthümlichen milchigen Trübung des Nährbodens in der Umgebung der Cultur.

Agarstrichcultur und Blutserum: Weisser, nicht besonders dicker Ueberzug ohne charakteristische Eigenschaften.

Wichtig ist das Verhalten der Kartoffelcultur: Hier wächst der Typhusbacill in einem unsichtbaren Rasen. Es hat den Anschein, als ob auf der Kartoffeloberfläche sich gar nichts entwickelt hätte. Sucht man aber mit der Platinöse Material abzuheben, so merkt man sofort, dass ein Rasen die ganze Kartoffel überwuchert. Die mikroskopische Untersuchung giebt hierüber Gewissheit, sie zeigt die gewaltigen Mengen der sich lebhaft bewegenden Stäbchen. Dies Verhalten ist ein ganz eigenartiges und kommt, soweit bis jetzt bekannt, nur den Typhusbacillen zu. Es ist jedoch nicht constant. Es giebt Kartoffelsorten, auf welchen die Bacillen des Abdominaltyphus in gelblichen oder bräunlichen, erhabenen und scharf abgegrenzten Rasen sich entwickeln, und zwar sind dies die Kartoffeln, deren Oberfläche neutrale oder gar alkalische Reaction zeigt. Man kann das sichtbare Wachsthum auch künstlich erreichen, indem man die Impffläche der Kartoffel alkalisch macht. Das typische charakteristische Wachsthum tritt nur dann in Erscheinung, wenn die Kartoffel, wie dies übrigens die Regel zu sein pflegt, saure Reaction besitzt.

In Milch ruft der Typhusbacillus geringe Säurebildung hervor, dagegen niemals Gerinnung. In Petruschky'scher Molke (s. S. 79)

bildet der Typhusbacillus höchstens 3 pCt. Säure, Bakt. coli dagegen immer über 7 pCt.

Bouillon wird getrübt.

In trauben-, milch- oder rohrzuckerhaltigen Nährböden bewirkt der Typhusbacillus keine Gährung; er bildet in Peptonkochsalzlösung kein Indol.

Setzt man zur Peptoncultur Kaliumnitrit und Schwefelsäure hinzu, so bekommt man keine Rothfärbung (s. S. 111 Bakterium coli commune).

Ausgezeichnet ist der Typhusbacill, ebenso wie das Bakterium coli commune und die ganze Gruppe der typhus- und coliähnlichen Bakterien, durch eine gewisse Resistenz gegen Carbolsäure; ein Zusatz der letzteren im Verhältniss von $^1/_4$ pCt. zu den Nährlösungen hemmt die Bacillen nicht in ihrer Entwicklung.

Lebensfähigkeit der Typhusbacillen. In sterilisirtem Wasser bleiben die Typhusbacillen eine geraume Zeit (bis zu 3 Monaten) am Leben, sie können sich sogar, wenigstens Anfangs, in demselben vermehren. In anderem, nicht sterilisirtem Wasser, unterliegen sie in etwa 14 Tagen der Concurrenz der Wasserbakterien und werden von denselben erdrückt, in strömendem Wasser schneller, wie in stehendem. Unter günstigen Umständen, geschützt vor Licht, Eintrocknung, Concurrenz, vermögen sie sich sehr lange zu erhalten. Milch kann unter Umständen 35 Tage lang Typhusbacillen lebend beherbergen. Im Fluss- und Brunnenschlamm erhalten sich die Typhusbacillen mindestens 3 Wochen hindurch entwicklungsfähig. In oberflächliche Bodenschichten vergraben, konnten sie noch nach $5^1/_2$ Monaten in lebendem Zustande nachgewiesen werden. In den Fäces scheinen sie sich ebenfalls lange zu halten, 3 Monate und darüber, freilich nur, wenn nicht zu viel Fäulnissbakterien neben ihnen vorhanden sind. Kälte ertragen die Typhusbacillen recht gut; 2—3maliges Einfrieren und Wiederaufthauen schädigte sie nicht. Gegen Wärme sind sie, wie oben bereits erwähnt (s. Sporenbildung), weniger resistent.

In dünner Schicht getrocknet hielten sich Typhusbacillen lebensfähig (Uffelmann):

in Gartenerde . . . . 21 Tage,
„ Kehricht . . . . über 30 „
„ weissem Filtersand . 82 „
auf Leinwand . . . . 60—72 „
„ Buckskin . . . . 80—85 „
„ Holz . . . . . . 32 „

Nach Kruse sterben sie in dünneren Schichten angetrocknet bereits innerhalb 5—15 Tage.

Infectionspforte und Verbreitung der Typhusbacillen. Die getrockneten Typhuskeime können mit dem Staub des Bodens, des Strassenkehrichts, der Kleidungsstoffe etc. in die Luft sich erheben. Es liegt dadurch die Möglichkeit vor, dass sie eingeathmet werden. Eine Infection von der Lunge aus ist aber für den Typhus sehr wenig wahrscheinlich; sie hat in der früheren Theorie, die die Ansteckung von Fall zu Fall leugnete und den Aufenthalt des Typhuserregers im Boden zu seiner vollen Reifung für nothwendig hielt, eine grosse Rolle gespielt, ist aber durch nichts erwiesen. Vielmehr scheint die einzige Eingangspforte für den Typhusbacill beim Menschen der Verdauungstractus zu sein. Die Typhuskeime müssen verschluckt werden, sie müssen in den Darm gelangen; dazu ist es nothwendig, dass sie auf Nahrungsmittel gerathen und mit diesen aufgenommen werden. Und auch die scheinbaren Lungeninfectionen dürften so zu deuten sein, dass mit dem Staub aufgewirbelte und eingeathmete Typhuskeime im Anfangstheil des Respirationstractus zurückgehalten werden, bis sie bei späterer Nahrungsaufnahme in den Verdauungskanal gelangen. Von Wichtigkeit ist die Thatsache, dass der Typhusbacill durch die Magensalzsäure nicht mit Sicherheit abgetödtet wird; die Magenbarriere gewährt also selbst bei völlig normaler Function keinen zuverlässigen Schutz gegen die Typhusinfection.

Die Verunreinigung von Nahrungsmitteln mit Typhusbacillen kann durch die Vermittlung der Luft vor sich gehen; der typhusbacillenhaltige Staub kann sich auf Nahrungsmittel niederschlagen. Häufiger aber ist sicherlich die directe Ver-

unreinigung durch die Fäces, die beim Entleeren der Stechbecken oder bei der Reinigung beschmutzter Wäsche auf die Hände des Pflegenden und bei mangelnder Sauberkeit von hier auf Nahrungsmittel gelangen. In dieser Weise vollzieht sich — oft genug nachweisbar — die Ansteckung von Fall zu Fall. Zu epidemischer Ausbreitung der Krankheit kommt es, wenn gemeinsame Nahrungsmittel inficirt werden. So sind Typhusepidemien durch Milch, durch Austern, die sich in inficirtem Wasser befanden, vermittelt worden, häufiger durch das Trinkwasser. Es hat sich wiederholt eine Communication von Brunnen oder Wasserleitungen mit benachbarten Senkgruben, in die nicht desinficirte Typhusstühle entleert waren, als Ursache von Typhusepidemien ermitteln lassen. Für andere Epidemien ist eine Verunreinigung der öffentlichen Wasserläufe durch Typhusdejectionen oder durch das Waschen inficirter Wäsche höchst wahrscheinlich gemacht worden.

In neuerer Zeit sind Typhusbacillen einige Male aufgefunden worden, ohne dass sich eine directe Beziehung zu Typhuserkrankungen nachweisen oder auch nur vermuthen liess. Lösener fand einmal Bacillen, die in allen Punkten mit den Eberth-Gaffky'schen Stäbchen übereinstimmten, in einer Bodenprobe, welche von einem brachliegenden Acker gewonnen war, ferner im Berliner Wasserleitungswasser bei Entnahme aus einer Röhre, die sich in seinem Laboratorium befand. Remlinger und Schneider haben mit einwandsfreien Methoden in allerletzter Zeit dieselben Mikroorganismen aus Boden, Staub und Wasser gezüchtet; ja sie fanden sie sogar im Darm von 5 Individuen, welche niemals an Typhus erkrankt waren. Befunde dieser Art sind jedoch nur vereinzelt und entbehren bisher der Erklärung.

Zum Zustandekommen des Typhus gehört ausser der Aufnahme der Bacillen sicherlich noch eine besondere Disposition des Individuums; oder aber die Bacillen müssen in besonderer Virulenz oder in besonders grosser Menge aufge-

nommen werden. Im allgemeinen darf der Mensch nicht als sehr empfänglich für den Typhus angesehen werden. Die Forderung einer besonderen zeitlichen und örtlichen Disposition aber (Stand des Grundwassers), wie sie die oben erwähnte Bodentheorie als für das Zustandekommen des Typhus nothwendig aufstellte, kann nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Vorkommen der Bacillen beim Typhuskranken. Regelmässig finden sich die Bacillen in den Peyer'schen Plaques, den Mesenterialdrüsen, in Milz, Leber, Knochenmark der Typhuskranken. Sie liegen hier immer in Haufen beisammen, die häufig ihren Zusammenhang mit Gefässen erkennen lassen. In den Fäces trifft man sie erst in der zweiten Woche der Krankheit, meist vom 10. Krankheitstage ab, gewöhnlich aber nicht in grossen Mengen. In den meisten Fällen verschwinden sie bereits in der vierten Krankheitswoche wieder aus dem Stuhl, in seltenen Fällen bleiben sie bis nach der Entfieberung in demselben nachweisbar. Das Blut Typhöser erweist sich gewöhnlich als steril; doch ist im Roseolen- und Venenblut der Nachweis von Typhusbacillen gelungen; man muss nur grössere Mengen von Blut (1 ccm) verarbeiten. Der Urin und bei der Autopsie die Nieren enthielten häufig die Bacillen, besonders in Fällen, in denen Complication mit Albuminurie bestand. Als seltene Fundorte der Bacillen sind ausserdem zu erwähnen: die Lungen bei einigen typhösen Pneumonien oder Bronchopneumonien, die Meningen bei der typhösen Meningitis, das Myocard bei der typhösen Myocarditis, die Hoden bei der typhösen Orchitis.

Interessant ist der wiederholt gemachte Befund von Typhusbacillen in Eiterungen, welche im Verlauf eines Abdominaltyphus oder im Anschluss an einen solchen sich entwickelten, z. B. osteo-periostitischen Processen, abgekapselten Peritonitiden, Milz-Leberabscessen, Gelenkentzündungen, Strumitiden, Empyemen u. s. w. Diese Beobachtungen zeigen, dass der Typhusbacillus auch pyogene Wirkungen entwickeln

kann. In derartigen postyphösen eitrigen Manifestationen hat man den Typhusbacill noch 15 Monate, in einem alten Knochenherde sogar 7 Jahre nach Ablauf des Typhus lebend angetroffen.

Misch- und Secundärinfectionen. Der Typhus abdominalis wird in seinem Verlauf sehr häufig durch complicirende Infectionen mit anderen, meist mit den entzündungserregenden Mikroorganismen gestört. Bald stellen sich diese Complicationen im Beginn der Erkrankung als Ausdruck einer Mischinfection ein, bald treten sie später als Secundärinfectionen in die Erscheinung. Das Bakterium coli spielt dabei die Hauptrolle; wir treffen dasselbe als Erreger der Peritonitiden, Angiocholitiden u. s. w. Es folgt der Streptokokkus pyogenes, der bei den secundären Empyemen, Otitiden, Bronchopneumonien häufig nachgewiesen wurde; um Mischinfection mit den Streptokokken handelt es sich auch bei der so gefürchteten Streptokokken-Typhus-Septicämie. Wir wissen durch die Untersuchungen von Vincent, dass die Gegenwart des Streptokokkus in künstlichen Mischculturen die Virulenz der Typhusstäbchen ganz erheblich steigert. Der Staphylokokkus pyogenes, Diplokokkus lanceolatus Fraenkel und Proteus finden gleichfalls häufig Gelegenheit, sich in dem durch den Typhus geschwächten Organismus festzusetzen und Furunkel, Hautabscesse, Bronchopneumonien, Mittelohrcatarrhe, Hautgangrän u. dergl. zu erzeugen.

Thierexperimente. Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen etc. gehen nach Einverleibung virulenter Gaffky-Eberth'scher Bacillen unter Temperaturabfall, Krämpfen, Diarrhoen su Grunde. Bei subcutaner Einführung sind grössere Mengen der Bacillen hierzu nöthig, bei intraperitonealer und intravenöser kommt man mit geringeren Mengen aus. Der tödtliche Effect wird hierbei im wesentlichen durch eine Intoxication erzielt. Bei starker Virulenz des Infectionserregers aber kann man die Thiere, besonders die weissen Mäuse, vom Peritoneum aus schon mit sehr geringen Bakterienmengen tödten und post mortem findet

sich dann der Bacill reichlich im Blute. Es ist dabei sicher eine Vermehrung der Bakterien vor sich gegangen und darum kann auch der Typhusbacillenkrankheit der Thiere der Charakter einer wirklichen Infection nicht abgesprochen werden.

Die Erzeugung eines echten Typhus beim Thiere (und auch die blosse Typhusbacillen-Intoxication) durch Einführung der Bakterien per os stösst auf grosse Schwierigkeiten. Es ist jedoch zu beachten, dass auch in der Natur beim Thiere eine richtige typhöse Erkrankung nicht zu existiren scheint. Bei der gleichen Vorbehandlung, wie zur experimentellen Erzeugung von Cholera (s. S. 189) — Alkalischmachen des Mageninhalts und Injection von Tinct. opii — erzielt man durch Einführung von Typhusbacillen per os beim Meerschweinchen bisweilen Veränderungen, die einigermaassen an die des menschlichen Abdominaltyphus erinnern. Vollständig positiv verlaufende Thierexperimente mit dem pathologisch-anatomischen Befund eines echten Typhus abdominalis aber sind in der Literatur nicht verzeichnet.

Die pyogene Wirkung des Typhusbacillus ist im Experimente sehr leicht nachzuweisen.

Aetiologische Beziehungen der Bacillen zum Typhus des Menschen. Nach ihrem constanten Vorhandensein in allen Fällen von Abdominaltyphus und ihrem ausschliesslichen Vorkommen bei dieser Krankheit, darf man die Gaffky-Eberth'schen Bacillen als die Erreger des Typhus betrachten, obgleich die experimentelle Erzeugung eines Typhus mittelst der Bacillen nicht gelingt. Die mit Nahrungsmitteln in die Ernährungswege gelangten Bakterien siedeln sich bei bestehender Disposition des betreffenden Individuums in den Follikeln und Plaques der Darmwand an. Die Incubation des Typhus dauert 1—3 Wochen. Während dieser Zeit veranlassen die Bakterien langsam den anatomischen Process, der der Krankheit zu Grunde liegt, die Schwellung der Plaques und später ihre Ulceration. Dabei vermehren sie sich, sie gelangen — wahrscheinlich vorzugsweise auf dem

Wege der Lymphbahnen — in die Mesenterialdrüsen, auch in Leber und Milz. Insoweit ist die Typhuserkrankung eine echte infectiöse Krankheit. Aber von gleich grosser Bedeutung ist auch die toxische Wirkung der Bakterien. Brieger und Fränkel haben in den Bouillonculturen der Typhusbacillen ein chemisches Gift nachgewiesen, das sie der Klasse der Toxalbumine zurechneten. R. Pfeiffer vertritt auch für den Typhus die Ansicht, dass das eigentliche Gift in den Bakterienleibern vorhanden sei (vergl. Allgemeiner Theil S. 16). Man kann dasselbe leicht darstellen, indem man die jungen Agarculturen vorsichtig durch Chloroformdämpfe oder durch 1stündiges Erhitzen auf 54° zum Absterben bringt; 8—10 mg des Bakterienrasens genügen, um ein Meerschweinchen zu tödten. Es unterliegt keinem Zweifel, dass auch im Körper des Typhösen ein specifisches Gift von den Bakterien gebildet wird und zur Resorption kommt. Die charakteristische Benommenheit, das Fieber mit seiner besonderen Curve dürfen als der Ausdruck dieser Intoxication gelten. Nicht selten beobachtet man Fälle von Abdominaltyphus, in denen die Darmläsion gegenüber dem toxischen Moment ganz zurücktritt; es sind das die Typhen mit schwerster Benommenheit, hohem Fieber, aber geringen Darmerscheinungen, bei denen sich post mortem nur ein paar wenig ausgedehnte Geschwüre im Darme finden. Ja, es wird sogar angegeben, dass in seltenen Typhusfällen die charakteristischen Stühle und post mortem die typhösen Geschwüre ganz fehlen können und dass man bei der Autopsie solcher Fälle überhaupt nur durch den Nachweis der Typhusbacillen in der stark geschwollenen Milz erkennen kann, dass es sich um Typhus handelt.

Bakteriologische Diagnose des Typhus (Unterscheidung der Typhusbacillen vom Bakterium coli commune). Die bakteriologische Diagnose des Abdominaltyphus ist gewöhnlich mit so grossen Schwierigkeiten verbunden, dass sie als Hilfsmittel für die klinische Diagnose nicht zu betrachten ist. Der Isolirung der Typhusbacillen aus den Fäces steht ihre ausserordentliche Aehnlichkeit mit dem Bakt. coli commune

hindernd im Wege, eine Aehnlichkeit, die so weit geht, dass einzelne Autoren (Lyoner Schule) beide Mikroorganismen für identisch halten. Das mikroskopische Verhalten, die Agar- und Gelatineculturen beider Bakterien sind absolut gleich. Die Kartoffelcultur ist gewöhnlich — aber keineswegs immer — verschieden; das Bakt. coli zeigt einen dicken, erhabenen, begrenzten, schmierigen, bräunlichen Rasen, der Typhusbacillus dagegen einen unsichtbaren, ausgebreiteten Ueberzug. Bei Benutzung der Kartoffel zu differentialdiagnostischen Zwecken muss man auf ein und derselben Kartoffel die eine Hälfte mit den zu untersuchenden, die andere mit richtigen Typhusbacillen impfen. Kommt es auf beiden Hälften zu gleichem Wachsthum, dann ist bei sonstiger Uebereinstimmung der Merkmale die Wahrscheinlichkeit sehr gross, dass es sich um die specifischen Eberth-Gaffky'schen Bacillen handelt. Als weitere differentialdiagnostische Momente zwischen Typhus- und Colibacillen gelten die folgenden Punkte: 1. Das Bakterium coli commune macht die Milch gerinnen, der Typhusbacillus nicht. 2. Das Bakterium coli bildet im Brütofen schon nach einem Aufenthalt von wenigen Stunden in peptonhaltigen und besonders in traubenzuckerhaltigen Nährböden Gas, der Typhusbacillus nicht. Indessen darf nicht verhehlt werden, dass es, wenn auch recht selten, Coliarten giebt, welche die Milch nicht zum Gerinnen bringen und den Traubenzucker nicht vergähren, die also mit den bisherigen Methoden von den Eberth-Gaffky'schen Bacillen absolut nicht zu unterscheiden waren. Als unterscheidendes Moment ist drittens anzuführen, dass der Typhusbacillus keine Indolreaction giebt, das Bakterium coli dagegen eine solche hat. Wir kennen aber eine Abart des Coli, die kein Indol producirt. Die Unterscheidung zwischen beiden Bakterien bleibt also eine äusserst schwierige und mit voller Sicherheit konnte man als Typhusbacillen bisher doch nur solche Bakterien anerkennen, denen alle die geschilderten Eigenschaften der Typhusbacillen zukamen und die aus der Milz von Menschen gezüchtet waren, welche die klinischen

Erscheinungen des Abdominaltyphus darbieten, resp. dargeboten hatten.

Neue und zuverlässige Hilfsmittel für die Differentialdiagnose zwischen dem Bacillus Gaffky-Eberth und der grossen Schaar der typhus- und coliähnlichen Bakterien haben wir in der Pfeiffer'schen und Gruber'schen Reaction (s. Allgemeiner Theil S. 52 und 54) gewonnen. Wir vermengen das 10fache Multiplum der minimalen letalen Dosis der zu prüfenden Bakterienart mit einer geringen, unter 0,1 ccm betragenden Menge eines Serums, das von einem hoch gegen Typhus immunisirten Thiere stammt, und injiciren das Ganze einem Meerschweinchen ins Peritoneum. Zeigt sich nach 10—20 Minuten in den mittelst Glascapillaren der Abdominalhöhle entnommenen Exsudatproben die bekannte Auflösung der Bakterien in Granula, dann handelt es sich in der That um richtige Typhusbacillen. Bei schwacher oder mangelnder Virulenz ist, wie leicht ersichtlich, die Pfeiffer'sche Reaction nicht zu gebrauchen. In diesem Falle wird die Gruber'sche Reaction angestellt. Die Methodik derselben ist im allgemeinen Theil (S. 55 ff.) genau beschrieben. Tritt Agglutination ein, dann ist die Diagnose in bejahendem Sinne entschieden.

Aus den Fäces sind die Typhusbacillen wegen ihrer grossen Aehnlichkeit mit Bakterium coli nur mit grossen Schwierigkeiten zu isoliren. Am meisten Aussicht auf Erfolg gewährt das Verfahren von Elsner. Man giesst mit Kartoffelgelatine (s. Züchtungs- und Untersuchungsmethoden S. 74), der kurz vor dem Gebrauch Jodkali im Verhältniss von 1 pCt. zugefügt wird, in gewöhnlicher Weise die üblichen Platten. Dieser Nährboden erweist sich als besonders geeignet für das Wachsthum von Typhus und Colibakterien, mit dem Unterschiede, dass die letzteren viel energischer sich entwickeln, als erstere. Nach 48 Stunden erscheinen die Colicolonien als dunkelbraune geballte Massen, die des Typhus dagegen als kleine wasserklare Tropfen. Die Elsner'sche Methode ist nicht absolut zuverlässig; sie erfordert grosse Uebung und macht die weitere genaue Identificirung der als Typhus ge-

deuteten Colonien nach allen oben besprochenen Regeln nicht überflüssig.

Die bakteriologische Diagnose des Typhus kann schnell und leicht gestellt werden, wenn man sich entschliesst, die Punction der Milz vorzunehmen und von dem Saft dieser Culturen anlegt. Handelt es sich um Typhus, so bekommt man auf diese Weise gewöhnlich sofort Reinculturen, welche die Milch nicht zum Gerinnen bringen und in Peptonbouillon kein Gas erzeugen. In seltenen Fällen von Mischinfectionen trifft man neben den Typhusbacillen in Milzsaft noch den Streptokokkus pyogenes oder den Staphylokokkus. Die Methodik der Milzpunction ist dieselbe, wie die jeder anderen Probepunction. Man erhält bei der Aspiration leicht den mit Blut untermischten Milzsaft, spritzt ihn in ein sterilisirtes Schälchen und bestreicht mit einem Tropfen dieses Materials hintereinander 5 Agarröhrchen; mit dem Rest werden Platten angefertigt, Milchkölbchen und Peptonbouillonröhrchen beschickt. Trotz ihrer sehr zuverlässigen Resultate aber ist die Milzpunction nicht zu empfehlen. Dieselbe ist durchaus nicht ungefährlich. Es darf nicht vergessen werden, dass der Typhusbacillus auch pyogen wirkt und dass der Stichkanal in der Milz zu eitrigen Complicationen, ev. am Peritoneum, Anlass geben kann.

Die werthvollsten Dienste aber scheint für die klinische Diagnose des Typhus abdominalis das Verfahren von Widal zu leisten, der, wie wir oben bereits erwähnten (S. 58), zeigte, dass auch das Blutserum der Typhuskranken das Gruber'sche Phänomen der Agglutination darbietet. Man verschafft sich Blutserum von dem typhusverdächtigen Kranken durch aseptischen Einstich in eine Fingerkuppe oder durch Punction der Vene mittelst sterilisirter Spritze. Das so gewonnene Blut lässt man in enge Reagensgläser fliessen und in schräger Lage erstarren; auf diese Weise erhält man noch die reichste Ausbeute an Serum. Die Probe wird sodann nach einer der S. 55ff. beschriebenen Methoden angestellt. Welcher man den Vorzug giebt, ist gleichgültig. Den schnell-

sten Aufschluss giebt das Mikroskop; auch lässt sich nur durch dieses die äusserste Grenze der Agglutinationskraft feststellen d. h. bestimmen, bis zu welcher Verdünnung das Serum die Reaction noch auslöst. Wir betonten oben, dass die Gruber'sche Reaction eine quantitative ist und dass in Folge dessen alles darauf ankommt, das Agglutinationsvermögen eines Serums quantitativ genau festzustellen. Das Verhältniss 1 : 50 ist für die positive Diagnose des Typhus abdominalis ausreichend. In den letzten Monaten sind nach Widal's Methode mehrere Tausende Sera geprüft worden und kein Autor hat mit einem nicht typhösen Serum diese Zahl erreicht. Allerdings kann die Agglutinationskraft beim Typhus auch unterhalb dieser Zahl liegen; bei Werthen zwischen 1 : 50 und 1 : 10 rathen Widal und Sicard den Fall als typhusverdächtig anzusehen und die Messung in den nächsten Tagen zu wiederholen. Das Serum Typhöser behält selbst in nicht sterilem Zustande seine Agglutinationskraft einige Monate hindurch unverändert; dasselbe kann also aufbewahrt und versandt werden. Von Wichtigkeit für die Diagnose ist die Frage, wann das Agglutinationsvermögen im Serum erscheint. Für gewöhnlich ist es vom 7. Krankheitstage ab nachweisbar, es kann aber auch erst später oder schon früher eintreten. Am frühesten wurde es von C. Fränkel und zwar am 2. Tage beobachtet, am spätesten von Achard in den ersten Tagen der Reconvalescenz.

In den ersten Wochen oder Monaten der Reconvalescenz wird die Widal-Gruber'sche Reaction schwächer, um schliesslich in einigen Fällen vollständig zu verschwinden. Sehr häufig aber bleibt sie bestehen und ist noch nach Jahren, ja sogar nach Jahrzehnten nachweisbar und als Beweis dafür zu verwerthen, dass das betreffende Individuum früher einen Typhus überstanden hat. Deswegen ist es unbedingt erforderlich, bei der Anstellung der Serumdiagnose eine genaue Anamnese zu erheben, ob der Patient nicht bereits einen wenn auch noch so leichten Typhus vor Zeiten überstanden hat; sonst läuft man Gefahr, eine von früher her datirende

Reaction für die augenblickliche Erkrankung diagnostisch zu verwerthen. Widal und Sicard theilen ihre Typhen in 5 Gruppen ein, je nachdem das Serum stärkeres oder schwächeres Agglutinirungsvermögen darbot. Bei Gruppe 1 war die Agglutinationskraft sehr schwach, unterhalb 1 : 100; bei Gruppe 2 schwach, zwischen 1 : 100 und 1 : 200; bei Gruppe 3 mittelstark, bis 1 : 500; bei Gruppe 4 stark, bis 1 : 2000; und endlich bei 5 oberhalb 1 : 2000. In jeder der 5 Gruppen finden sich leichte und schwere Fälle verzeichnet. Die Agglutinationscurve der einzelnen Typhen, während des ganzen Verlaufs verfolgt, zeigt gleichfalls die grössten Schwankungen. Jeder Fall trägt in dieser Hinsicht, wie Widal und Sicard meinen, sein eigenes individuelles Gepräge; seine Agglutinationskraft kann früher oder später, stärker oder schwächer eintreten, ja sie kann sogar gänzlich fehlen, wie dies die genannten Autoren, allerdings nur ein einziges Mal unter ihren 163 Typhen, gesehen haben.

Die Untersuchung des Wassers auf Typhusbacillen ist von grosser practischer Wichtigkeit, da das Trinkwasser in den meisten Epidemien als das Vehikel des Typhusvirus zu betrachten ist. Für dieselbe bedienen wir uns der Carbolsäure, die dem zu untersuchenden Wasser in einer Menge zugesetzt wird, dass dieses 0,05—0,25 pCt. Carbol enthält. Zweck des Carbolzusatzes ist die Einschränkung der die Gelatine verflüssigenden wasserbewohnenden Bakterien; die Typhusbacillen selbst ertragen diesen geringen Carbolzusatz gut. Mit dem carbolisirten Wasser werden dann in der gewöhnlichen Weise 3 Platten nach Elsner gegossen. Da auf diesem Wege nur sehr kleine Mengen des Wassers zur Untersuchung gelangen, können leicht die Typhusbacillen, auch wo sie vorhanden sind, dem Nachweis entgehen. Man thut deshalb gut, grössere Mengen des suspecten Wassers zu verarbeiten. Man bedient sich zu diesem Zwecke einer sterilisirten, alkalischen, concentrirten Pepton-Kochsalzlösung, die in einer bestimmten Menge von Cubikcentimetern 1,0 g Pepton und 1,0 g Kochsalz enthält. Dieses Quantum setzt man zu je 100 ccm des in ste-

rile Erlenmeyer'sche Kölbchen gefüllten carbolisirten Wassers zu und stellt die Mischung auf 18—24 Stunden in den Brütofen. Waren Typhusbacillen in dem Wasser vorhanden, so haben sie sich, gegen die Concurrenz der anderen Bakterien durch den Carbolsäurezusatz wenigstens etwas geschützt, vermehrt und können auf den nunmehr aus diesen grossen Mischculturen angelegten Platten leichter nachgewiesen werden. Die heranwachsenden verdächtigen Colonien mit Bestimmtheit als Typhuscolonien zu identificiren, ist aber auch hier mit sehr grossen Schwierigkeiten verknüpft. Das Wasser, welches durch Typhusdejectionen verunreinigt ist, enthält selbstverständlich immer auch das Bakterium coli commune. Und ausser diesem sind im Wasser häufig noch nichtpathogene Bacillen vorhanden, welche morphologisch und culturell den Typhusbacillen ausserordentlich ähnlich sind, die sog. typhusähnlichen Wasserbakterien. Bei diesen letzteren fällt die Indolreaction manchmal positiv, manchmal negativ aus. Auch von diesen Mikroben kommen bei den Massenculturen viele gut zur Entwicklung, einzelne sogar viel besser als die specifischen. Man darf deshalb zur Behauptung, dass ein Wasser Typhusbacillen führt, erst dann sich entschliessen, wenn man durch Vergleich mit einer sicheren (aus Typhusmilz stammenden) Reincultur sich zweifellos überzeugt hat, dass beide, die aus dem Wasser gewonnene Cultur und die ältere Reincultur in allen Punkten, auch in Bezug auf die Pfeiffer'sche und Gruber'sche Reaction, miteinander übereinstimmen. Trotz dieser Schwierigkeiten ist der Nachweis von Typhusbacillen im Trinkwasser übrigens von competenter Seite bereits mehrmals erbracht worden.

Die Prophylaxe des Typhus besteht nach dem oben ausgeführten vor allem in der Antiseptik des Krankenzimmers. Die Fäces und der Urin der Typhuskranken, alle damit beschmutzten Gegenstände (Leib- und Bettwäsche etc.), überhaupt alles, was mit dem Kranken in Berührung gekommen, muss auf das sorgfältigste desinficirt werden, da es durch die Bacillen, welche daran haften, zur Quelle neuer

Infectionen werden kann. Ueber die Methodik der Desinfection s. im Anhang.

In zweiter Linie hat die Prophylaxe hauptsächlich die hygienischen Verhältnisse des Trinkwassers ins Auge zu fassen, das bei Verdacht einer Verunreinigung zu Zeiten von Epidemien nur gekocht zu geniessen ist.

Immunität und Heilung. Der Typhus gehört nach klinischer Erfahrung zu denjenigen Krankheiten, die dasselbe Individuum nur einmal befallen. Die Zahl zweimaliger Erkrankungen beträgt nur etwa 2 pCt. aller Typhusfälle, dreimalige Erkrankung an Typhus ist nach einer neueren Zusammenstellung überhaupt nur 5 mal, viermalige nur 1 mal beobachtet worden. Es darf danach angenommen werden, dass das Ueberstehen des Typhus eine gewisse Immunität mit sich bringt. Eine Stütze erhält diese Anschauung durch den neuerdings erbrachten Nachweis, dass das Blutserum mancher Individuen, die den Typhus überstanden haben, immunisirende Eigenschaften gegenüber der Typhusbacillenkrankheit der Versuchsthiere entfaltet.

Die Immunisirung von Thieren gegen Typhusbacillen gelingt leicht. Es sind zu diesem Zwecke auf 60° erwärmte Bouillonculturen resp. auf 54—56° erwärmte Agarculturen verwendet worden, ferner das Filtrat unerwärmter giftiger Culturen oder Culturen in Thymusbouillon[1]). Am einfachsten bedient man sich zum Immunisiren der gewöhnlichen unerwärmten und unfiltrirten Bouilloncultur. Viele unserer Versuchsthiere besitzen eine ziemlich weitgehende natürliche Immunität gegenüber dem Typhusbacillus und es macht keine Schwierigkeiten, dieselbe weiter zu steigern. Man injicirt ein- oder zweimal dem betr. Thiere intraperitoneal die Hälfte

---

1) Nach einer soeben erschienenen Mittheilung erzielten Buchner und Hahn Immunität mit dem Zellsaft der nach der Methode von E. Buchner (s. S. 17) zerriebenen und ausgepressten Typhusbakterien. (Die plasmatischen Zellsäfte der Bakterien werden als Plasmine, der Presssaft der Typhusbacillen entsprechend als Typhoplasmin bezeichnet.)

derjenigen Menge von Bouilloncultur, die es gerade tödten würde. Nach 3—5 Tagen bereits wird das Thier dann diese früher tödtliche Dosis vertragen und man kann ihm nun nach einigen Tagen bereits das $1^1/_2$fache, bald das Doppelte, Dreifache u. s. w. dieser Dosis injiciren. Auf diese Weise lässt sich rasch eine sehr starke Immunität erzielen. Das Blutserum der immunisirten Thiere wirkt wieder immunisirend auf unbehandelte Thiere.

Wie R. Pfeiffer und seine Schüler annehmen, enthält das Blutserum der Typhusreconvalescenten und der typhusimmunen Thiere keine antitoxischen, sondern nur lysogene Schutzkörper (S. 53), d. h. dies Serum bewirkt, gleichzeitig mit lebenden Typhusbacillen in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen eingespritzt, die Auflösung der specifischen Mikroorganismen. Wenn man gesunden Menschen 2 mg einer frischen virulenten Agarcultur, die durch mehrstündiges Verweilen im Brütschrank bei 56° sterilisirt war, injicirt, so besitzt nach leichtem Unwohlsein deren Blutserum gleichfalls lysogene Eigenschaften. Die Stärke der Lysogenität erreicht denselben Grad, wie bei den Typhusreconvalescenten und der Titer des Serums beträgt ca. 0,01 (s. S. 54). Wenn das Erscheinen der specifisch baktericiden (lysogenen) Substanzen im Blute von Individuen, die Typhus gehabt haben, wirklich, wie Pfeiffer annimmt, die wesentliche Ursache der Immunität darstellt, dann muss es nach den eben beschriebenen Versuchen auch möglich sein, durch prophylactische Einspritzungen minimaler Mengen von abgetödteten Typhusbacillenleibern eine Immunität von gleicher Höhe und Dauer hervorzurufen; die Entscheidung dieser überaus wichtigen Fragen können erst weitere Untersuchungen bringen.

Heilversuche mit Schutzserum resp. Milch, die von immunisirten Thieren gewonnen waren, liegen erst in sehr geringer Zahl vor; ein deutlicher Erfolg war bisher nicht zu constatiren. Es steht dies mit der oben dargelegten Anschauung gut im Einklang, dass dem Typhusimmunserum die antitoxischen Eigenschaften fehlen. Auch die Behandlungs-

versuche mit auf 60° erwärmten Typhusculturen, die bereits früher bei Menschen ausgeführt wurden, schlugen fehl. Gegen die eben angedeutete Möglichkeit der prophylactischen Immunisirung mittelst abgetödteter Bacillen darf dieser Misserfolg nicht verwerthet werden, da der bereits kranke, vergiftete Organismus auf die Injection des Typhusgiftes anders reagiren kann, als der gesunde.

Cholera asiatica.

Erreger der Cholera asiatica sind die von Koch 1883 entdeckten Kommabacillen.

Die Cholerabacillen sind mehr oder weniger stark gekrümmte Stäbchen (Vibrionen), $^1/_2$ bis höchstens $^2/_3$ so gross wie die Tuberkelbacillen (0,8—2 μ), jedoch dicker als diese. Die Kommagestalt ist nicht bei allen Individuen gut ausgeprägt; man findet in jedem Präparat Formen, besonders die ganz jungen Individuen, welche als einfache, gerade gestreckte Bacillen sich präsentiren. Bei der künstlichen Züchtung bekommt man die schönsten typischen Komma's in den frisch angelegten Culturen zu Gesicht. Ausserdem aber wechselt die Wuchsform der Vibrionen auch je nach ihrer Herkunft von der einen oder anderen Epidemie; in gewissen Epidemien hatten die Cholerabakterien fast durchweg eine der geraden sich nähernde Gestalt. Häufig liegen die Kommabacillen in Diploanordnung; wenn die beiden Komma's dann derartig aneinanderlagern, dass die beiderseitigen Krümmungen einander entgegengesetzt sind, so entsteht die sogenannte S(S)-Form. Bleiben bei dem Wachsthum der Vibrionen die einzelnen neu gebildeten Individuen nach der Theilung aneinander haften, so haben wir die Choleraspirillen. In menschlichen Choleradejectionen nur höchst selten beobachtet, kommen diese Spirillen in künstlichen Culturen häufig vor, besonders wenn die letzteren alt geworden, das Nährmaterial erschöpft oder demselben ein Antisepticum in schwacher Concentration (z. B. Alkohol) zugesetzt ist. Im peritonitischen Exsudat mit Cholerabacillen vergifteter Meerschweinchen sind die Spirillen besonders häufig. Man hält die Spirillen allgemein für Involutionsformen, hauptsächlich wohl aus dem Grunde, weil ihre Dicke in den Culturen beträchtlicher ist, als die der jungen Einzelkomma's. Die Choleravibrionen sind ausserordentlich lebhaft beweglich; im hängenden Tropfen stellen sie sich wie ein „tanzender Mückenschwarm" dar. Diese Beweglichkeit verdanken sie ihrer

endständigen Geissel, die man mit Hülfe der Löffler'schen Färbungsmethode an dem einen Ende mit Leichtigkeit constatiren kann.

Sporen besitzt der Kommabacillus nicht. Die Arthrosporenbildung, welche Hüppe auf Grund seiner ersten Untersuchungen annehmen zu dürfen glaubte, hat von anderen Autoren nicht constatirt werden können.

Die Färbung der Kommabacillen geschieht am besten mit gesättigter wässriger Fuchsinlösung oder mit Carbolfuchsin. Man muss die Farben etwas länger einwirken lassen. Gram'sche Färbung negativ.

Die Cholerabakterien wachsen auf allen unseren Nährmedien, auch bei Sauerstoffabwesenheit (facultative Anaerobiose); jedoch scheint nach neueren Untersuchungen der O niemals vollständig fehlen zu dürfen. Zu ihrer Entwicklung bedürfen die Cholerabacillen immer eines deutlich alkalischen Nährbodens, da sie gegen die Anwesenheit selbst geringer Mengen von Säure ausserordentlich empfindlich sind. Den für die Züchtung der Cholerabacillen geeignetsten Alkalescenzgrad stellt man dar, indem man zu 100 ccm genau neutralisirter Gelatine 1 g krystallisirtes Natriumcarbonat zufügt (Dahmen), oder indem man eine 10,6proc. Sodalösung (aus geglühtem Natriumbicarbonat) bereitet und davon 55 ccm zu 1 Liter Gelatine zugiesst (Flügge). Für gewöhnliche Zwecke aber genügt die einfache Bestimmung der Alkalescenz durch Lakmuspapier; dasselbe muss deutlich gebläut werden.

Temperaturminimum für die Cultur 8°, Optimum 30—40°.

Culturelle Eigenschaften der Kommabacillen. Gelatineplatte: Man lässt die Platten am besten bei 22° sich entwickeln, einer Temperatur, bei welcher die Gelatine ihre feste Consistenz noch beibehält. Nach 24—30 Stunden erscheinen die Colonien bei mikroskopischer Betrachtung klein, weissgelb, mit unebenem höckrigem Rande; ihr Inhalt ist granulirt, grobkörnig. Die Körner werden etwas später stark glänzend, so dass die Colonien aussehen, als ob sie mit kleinen Glasstückchen, mit Häufchen von „Glasbröckeln" besät wären. Mit dem weiteren Fortschreiten des Wachsthums tritt eine Verflüssigung der Gelatine ein, die um so rascher vor sich geht, je günstiger die Temperatur liegt und je mehr der Alkalescenzgrad der Gelatine seinem Optimum sich nähert. Die Verflüssigung schreitet anfangs ziemlich langsam vor; das erste, was man mit blossem Auge auf der Platte sieht, sind kleine trichterförmige Vertiefungen; die Platte sieht bei schräg auffallendem Lichte so aus, als ob man sie mit einer feinen Nadel oberflächlich gestichelt hätte. Diese beginnende Verflüssigung ist bei schwacher Vergrösserung durch einen hellen Saum, welcher die einzelnen Colonien umgiebt, charakterisirt. Die Colonie ist jetzt etwas dunkler, undurchsichtiger geworden, ihr unebener Rand nicht selten mit feinen spitzen Ausläufern besetzt. Später wird die Verflüssi-

gung energischer, die Trichter werden grösser, die Colonien sinken in den Grund der Trichter hinab. Der die Colonie umgebende Saum (Verflüssigungshof) ist nun nicht mehr hell, sondern mit grauen Bröckelchen durchsetzt; dieselben bestehen aus Bakterienmassen, welche sich von der Colonie losgelöst und der verflüssigten Gelatine beigemengt haben. Die Colonie selbst, eine braune höckrige Scheibe, liegt in der Tiefe des Trichters; um sie scharf einzustellen, muss man den Tubus nach unten verschieben. Bei Anwendung der nach Forster's Angaben dargestellten Gelatine (s. S. 73) können die Platten einer Temperatur von 25—26^{0} ausgesetzt werden. Das Wachsthum geht dann viel energischer vor sich und die eben beschriebenen Bilder der Colonien spielen sich viel rascher ab.

Gelatinestichcultur: Wachsthum längs des ganzen Impfstichs als weisses Fädchen, welches nach unten zu sich verjüngt. Nach 24 bis 48 Stunden beginnende langsame Verflüssigung in den oberen Theilen, die auch hier wieder zur Bildung eines Trichters führt; derselbe fällt hier selbstverständlich viel umfangreicher aus, als der Verflüssigungstrichter der einzelnen Colonien auf den Platten. Die Verflüssigung geht so langsam von statten, dass im Anfang die gebildete Flüssigkeit Zeit hat, zu verdunsten. Der obere Theil des Verflüssigungstrichters ist deshalb leer und es gewinnt dadurch den Anschein, als ob über dem Impfstich eine Luftblase lagerte. Der Impfstich selbst zeigt sich in geringem Grade verflüssigt und in Folge dessen etwas erweitert. Sein unterer Abschnitt birgt die hinabgesunkenen Bakterienmassen, die hier die zierliche Gestalt eines korkzieherartig gewundenen Fadens annehmen. Im weiteren Verlauf, aber erst nach Wochen, wird die Gelatine vollständig verflüssigt.

Agarplatten: Wachsthum kein so charakteristisches, wie auf den Gelatineplatten. Die oberflächlichen Colonien zeigen ein „eigenthümliches hellgraubraunes, transparentes Aussehen“.

Agarstrichcultur: Grauweisser, feuchter, glänzender Ueberzug.

Blutserum nach und nach verflüssigt.

Kartoffeln: Trotz der meist sauren Reaction der Kartoffeln gedeihen die Choleravibrionen gewöhnlich auf diesem Nährmedium, aber nur bei Temperaturen über 21^{0}. Sie bilden dann einen grauen bis graubraunen, dünnen, durchscheinenden Ueberzug. Auf einzelnen Kartoffelsorten kommen jedoch die Kommabacillen nicht fort. Man bringt sie aber sofort auch hier zur Entwicklung, wenn man die Scheiben durch Sodalösung leicht alkalisch macht, oder wenn man sie in 3proc. Kochsalzlösung kocht.

Milch wird von Cholerabakterien, die von gewissen Epidemien stammen, zur Gerinnung gebracht, von anderen dagegen nicht; das Letztere scheint die Regel zu sein.

Die Bouillon wird getrübt und in der Mehrzahl der Fälle kommt es bei Brüttemperatur zur Bildung eines oberflächlichen Häutchens. Wie die meisten der Vibrionen und Spirillen, besitzen auch die Choleravibrionen die Eigenschaft, in ganz (6—8fach) verdünnter Bouillon sich besonders energisch zu vermehren. Eine 1proc. wässrige Peptonlösung mit Zusatz von $^1/_2$ pCt. NaCl begünstigt ebenfalls die Entwicklung der Kommabacillen. Ist das Pepton nicht von Hause aus alkalisch, so muss dieser letztere Nährboden noch durch Soda alkalisch gemacht werden.

Cholerarothreaction: Setzt man zu Choleraculturen, die in peptonhaltigen Nährmedien gewachsen sind, einige Tropfen reiner verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure hinzu, so sieht man nach kurzer Zeit eine rosarothe bis purpurrothe Verfärbung eintreten. Bouillonculturen geben diese Reaction bereits nach 12stündigem Aufenthalt im Brütofen. Die sog. Cholerarothreaction ist nichts weiter als eine gewöhnliche Nitrosoindolreaction. Den Kommabacillen kommt die Fähigkeit zu, einmal Indol zu bilden und dann die in den Nährlösungen immer, wenigstens in Spuren, vorhandenen Nitrate in Nitrite umzuwandeln. Ausser den Kommabacillen giebt es noch andere Vibrionen, welche ebenfalls die Nitrosoindolreaction aufweisen, z. B. der Vibrio Metschnikoff und der im Berliner Wasserleitungswasser gefundene Vibrio Berolinensis (s. Wasserbakterien. Anhang). Der Finkler-Prior'sche Bacillus und der Denecke'sche Käsebacillus bilden zwar auch Indol, aber keine Nitrite, so dass bei Zusatz von reinen, keine salpetrige Säure enthaltenden Säuren eine Rothfärbung bei ihnen sich nicht zeigt. Besonders geeignet zur Bildung des Choleraroths ist auch die oben erwähnte 1proc. wässrige Pepton-Kochsalzlösung. In Bouillon wird unter Umständen die Reaction vermisst, wenn in derselben zu viel oder zu wenig Nitrate vorhanden waren.

Tenacität der Choleravibrionen: Die Kommabacillen sind ausserordentlich wenig widerstandsfähig. Sie sind in Wasser von 52° bereits nach 4 Minuten vernichtet. Niedrige Temperaturen dagegen werden besser vertragen; doch büssen die Cholerabacillen im Eis bereits nach einigen Tagen ihre Lebensfähigkeit ein. Der Empfindlichkeit der Kommabacillen gegen geringe Mengen von Säuren haben wir bereits Erwähnung gethan. Der Zusatz von nur 0,07—0,08 pCt. Salz- oder Salpetersäure zu neutralen Nährmedien verhindert bereits jegliche Entwicklung. Daraus erklärt sich ohne Weiteres, dass der normale Magensaft mit seinem Salzsäuregehalt von

ca. 0,2 pCt. für die Choleravibrionen ein unüberwindliches Hinderniss darstellt. Breitet man die Kommabacillen in möglichst dünner Schicht auf irgend einer Unterlage aus, sodass sie vollständig an- und austrocknen, so büssen sie ihre Entwicklungsfähigkeit in 3 Stunden ein. An der Hand angetrocknet, bleiben sie nur 1—2 Stunden am Leben; dieselbe rasche Vernichtung (jedenfalls innerhalb 24 Std.) geht vor sich bei Verunreinigung glatter Flächen (Fussboden, Papier u. s. w.) mit Kommabacillen. Es lässt sich hieraus ohne Weiteres schliessen, dass eine Choleraübertragung auf dem Wege der Luftinfection durch staubtrockene Partikelchen kaum möglich ist. In feuchter Umgebung bleiben die Koch'schen Bacillen unter günstigen Umständen sehr lange, bis zu $^3/_4$ Jahren, am Leben, so z. B. in feuchter Wäsche, die compact zusammengewickelt an einem kühlen Ort aufbewahrt wird und die Vibrionen in Reincultur enthält, so dass sie nicht überwuchert werden können. In Agar- und Gelatinereinculturen trifft man sie noch nach $^1/_2$ Jahr am Leben. Unsere gewöhnlichen Antiseptica tödten die Choleravibrionen selbst in ganz schwacher Concentration in allerkürzester Frist; $^1/_2$ procentige Carbolsäure z. B. nach wenigen Minuten. In frischer Milch halten sich Kommabacillen 24 Std., in aufgekochter 2 bis 3 Tage, auf Nahrungsmitteln, die unter Glasglocken vor dem Austrocknen geschützt sind, 4 bis 8 Tage. In den Dejectionen Cholerakranker bleiben die Bacillen manchmal Wochen lang am Leben; doch ist dies nur unter ganz besonders günstigen Umständen der Fall. In sterilisirtem Wasser jeglicher Provenienz wurden die Choleravibrionen noch nach Monaten lebend nachgewiesen. In nicht sterilisirtem Wasser dagegen, überhaupt in Bakteriengemischen, wo die Kommabacillen im Kampfe mit anderen Mikroben sich zu behaupten haben, gestalten sich die Verhältnisse verschieden, je nach der Aussentemperatur und je nach dem Kochsalzgehalt der betreffenden Flüssigkeit. Hohe Sommertemperatur und Zunahme des Kochsalzgehaltes begünstigen die Entwicklung der Cholerabakterien, während die-

selben bei niederer Aussentemperatur oder geringem Kochsalzgehalt rasch von den begleitenden Mikroorganismen überwuchert werden. Gerathen Choleradejectionen in Ströme, so bleiben die Bacillen meist an Schleimpartikelchen etc. haften, bewahren also ihr Nährsubstrat; dadurch kommt es, dass sie der Strömung und der Concurrenz der anderen Bakterien oft entzogen werden und nicht selten trotz der ungünstigen Temperatur, trotz der Selbstreinigung der Flüsse etc. lange im Strome am Leben bleiben.

Vorkommen der Choleravibrionen. Die Kommabacillen finden sich constant in allen Fällen von Cholera asiatica, und zwar in zahlloser Menge und zum Theil in Reincultur in dem flüssigen Darminhalt, ferner in der Darmwand der Erkrankten, nur ganz ausnahmsweise in anderen Organen. In den Fäces ist man durchschnittlich bis zum 10. Tage nach Ausbruch der Krankheit in der Lage, die Vibrionen nachzuweisen, nicht selten aber länger, manchmal nach dem Ende der Erkrankung noch (am 46.—48. Tage der Reconvalescenz). Bei anderen Erkrankungen ist der Nachweis von Kommabacillen bisher niemals gelungen. Gelegentlich der letzten Epidemien fand man wiederholt echte Cholerabacillen in diarrhoischen Stühlen bei Patienten, deren Krankheit dem klinischen Bilde nach durchaus harmlos war und mit asiatischer Cholera anscheinend nichts zu thun hatte. Es dürfte sich in diesen Fällen aber doch wohl um leichteste Grade von Cholera, verursacht durch wenig virulente Bakterien, gehandelt haben. Dann aber fanden sich Kommabacillen auch mehrmals in den festen Stuhlgängen gesunder Personen, die nur, weil sie in der Umgebung Cholerakranker sich aufhielten oder weil sie verdächtiges Wasser getrunken hatten, der bakteriologischen Untersuchung unterzogen wurden, die selbst aber keinerlei Krankheitssymptome darboten; es handelte sich in diesen Fällen wahrscheinlich um das Bestehen einer natürlichen Immunität, die eine für den Betreffenden durchaus unschädliche Passage der Vibrionen durch den Darmkanal gestattete.

Ausserhalb des menschlichen Körpers ist der Cholerabacillus von Koch im Sumpfwasser in Indien nachgewiesen worden, wo die Cholera endemisch ist. Bei den letzten Choleraepidemien gelang der Nachweis der Kommabacillen wiederholt im Wasserleitungswasser, in dem Wasser unzweckmässig angelegter Rieselfelder (Nietleben), im Flusswasser und im Kielwasser von Schiffen. Die betreffenden Gewässer standen alle zu Choleraherden in engster Beziehung, sie waren durch Dejectionen der ersten eingeschleppten Cholerafälle verunreinigt und konnten dann selbst zur Quelle der weiteren Verbreitung der Seuche werden. Damit ist bewiesen, dass der Cholerabacillus ein saprophytisches Dasein führen kann. Es sind dann aber auch aus der Spree, der Elbe, der Donau und der Seine Kommaformen gezüchtet worden, die nach ihrem mikroskopischen und culturellen Verhalten mit dem Koch'schen Vibrio fast übereinstimmten, deren Beziehung zu bestehender Choleraerkrankung sich aber nicht so einfach nachweisen liess. Diese Wasservibrionen sind zum Theil von dem Koch'schen Bacillus durch ihren Mangel an Pathogenität unterschieden; andere aber sind für das Thier giftig. So traf man in der Kanaljauche der Pariser Kanalisation im Sommer 1892 nahezu regelmässig virulente Vibrionen, obgleich damals in Paris nicht ein einziger Cholerafall vorlag. Alle diese Bakterien bieten aber doch Verschiedenheiten gegenüber dem Koch'schen Vibrio dar, wenn dieselben oft auch sehr gering und nur schwer festzustellen sind. Eine Bakterienart, die absolut identisch mit dem Cholerabacillus wäre, in ihrer Herkunft aber zur Cholera nicht in Beziehung gesetzt werden könnte, ist noch nirgends gefunden.

Wir besitzen jetzt zwei Methoden um mit voller Sicherheit die Differentialdiagnose zwischen dem richtigen Erreger der Cholera und den choleraähnlichen Vibrionen zu stellen. Es sind dies die Reactionen von Pfeiffer und Gruber (siehe S. 52 u. 54). Zur Anstellung der Pfeiffer'schen Probe entnehmen wir Blutserum von Meerschweinchen oder anderen

Thieren, die hoch gegen Cholera immunisirt sind, und verdünnen dasselbe mit gewöhnlicher Bouillon im Verhältniss 1 : 100. In einem Cubikcentimeter dieser Mischung vertheilen wir eine etwa 2 mg fassende Oese der zu untersuchenden Vibrionenspecies und injiciren das Ganze in die Bauchhöhle eines jungen Meerschweinchens von ca. 200 g Körpergewicht. Mittelst feiner Glascapillaren entnehmen wir dann von 5 zu 5 Minuten Proben des sich sofort bildenden peritonealen Exsudates und untersuchen dieselben gefärbt und ungefärbt. Wenn es sich um echte Koch'sche Vibrionen handelt, dann sieht man die Bacillen zunächst unbeweglich werden, später sich in kleine Kugeln verwandeln, und schliesslich innerhalb 20 Minuten ganz der Auflösung anheimfallen. Tritt dieses Phänomen dagegen nicht ein, so haben wir es mit einer anderen Vibrionenart zu thun. Mit einer Fehlerquelle müssen wir aber bei dem positiven Ausfall der Pfeiffer'schen Reaction immer rechnen; wir können ganz abgeschwächte, gewissermassen saprophytische Vibrionen vor uns haben, die ohne specifisches Serum durch die normalen baktericiden Kräfte des Meerschweinchenorganismus aufgelöst werden. Um diesem Irrthum zu entgehen, injiciren wir einem Controlmeerschweinchen intraperitoneal 1 Oese der betreffenden Cultur in 1 ccm Normalserumbouillonmischung (1 : 100) aufgeschwemmt. Treffen wir die Vibrionen bei dem Controlthier nach Ablauf von 20 Minuten noch lebend und beweglich, dagegen bei dem mit Choleraserum behandelten vernichtet, dann darf mit Sicherheit die Diagnose auf Cholera asiatica gestellt werden.

Die zweite Reaction, die von Gruber, ist leichter anzustellen, da wir des Thierexperimentes nicht bedürfen. Wir versetzen eine Aufschwemmung der zu prüfenden Vibrionen mit Serum eines gegen Cholera vaccinirten Thieres im Verhältniss 1 : 50, 1 : 100 und darüber, und betrachten die Gemische sofort bei starker Vergrösserung. Werden die Vibrionen unbeweglich, schaaren sie sich zu Haufen zusammen, tritt also Agglutination ein, dann handelt es sich sicher um echte Cholera-

vibrionen. Oder aber man stellt eine der makroskopischen Agglutinationsproben an (s. S. 55), impft z. B. die in Rede stehenden Vibrionen in Bouillon und fügt Choleraimmunserum in demselben Verhältniss wie oben bei. Zeigen sich nach 16–24 Stunden die Vibrionen zu Flocken zusammengeballt am Boden des Reagensröhrchens, während die überstehende Flüssigkeit klar geworden, dann handelt es sich wieder um echte Choleraerreger. Die Gruber'sche Reaction hat den Vortheil, dass man unabhängig ist von der Virulenz der Mikroorganismen und ausserdem die Immunität der blutspendenden Thiere nicht so sehr in die Höhe zu treiben braucht.

Entstehung der Cholera: Die Infection erfolgt stets per os; mit den Nahrungsmitteln, zumeist wohl mit dem Trinkwasser, wird der Bacill aufgenommen. Eine Infection durch die Luft ist wohl nur in allernächster Nähe der Infectionsquelle möglich; das schnelle Absterben der Keime beim Austrocknen spricht gegen eine Verschleppung mit dem Staub etc. auf weitere Strecken. Die eingeathmeten Bacillen müssen auch im Munde zurückgehalten werden, von der Lunge aus erfolgt die Infection nicht. Vom Munde gelangen die Vibrionen in den Magen. Ist der Salzsäuregehalt des Magens ein normaler, so müssen die Vibrionen demselben unterliegen. Kommt es zur Infection. so ist anzunehmen, dass entweder sehr reichliche Mengen des inficirten Wassers genossen worden sind, so dass in Folge der starken Verdünnung des Mageninhalts ein Theil der Bakterien dem Einfluss der Salzsäure entging; oder aber die Function des Magens lag aus irgend einem Grunde darnieder, der Säuregehalt war unter der Norm. In den Darm gelangt, vermehren sich die Bakterien und es findet eine Giftproduction statt. Die blosse Vermehrung der Bakterien im Darm macht noch keine Cholera; eine solche hatte auch in dem bekannten Pettenkofer'schen Versuche statt, ohne dass es zu wirklicher Cholera kam. Erst wenn so viel Gift gebildet ist, dass dieses die Darmschleimhaut lädirt, wenn dann das

Gift zur Resorption gelangt, entsteht die Krankheit. Während die Gewebe und das Blut an Wasser verarmen, entwickeln sich die profusen Reiswasserstühle, mit denen zahllose Bacillenmengen entleert werden.

Die Giftwirkung äussert sich besonders in den Allgemeinsymptomen (Herzschwäche, Temperaturabfall etc.). Auch das Choleratyphoid wird heute ziemlich allgemein als eine Intoxication angesehen und ebenso beruht die Nierenerkrankung bei der Cholera zum Theil auf der toxischen Wirkung der Kommabacillen; zum Theil ist sie durch die Ischämie in Folge der Wasserentziehung verursacht.

Es ist von Brieger und Fränkel ein Toxalbumin in den Choleraculturen nachgewiesen worden; grössere Bedeutung haben im Thierexperiment die in den Leibern der Bacillen selbst enthaltenen Gifte gewonnen, deren Wirkungen besonders R. Pfeiffer studirt hat. Vernichtet man eine junge, 20 bis 24 Stunden alte, Agarstrichcultur durch 10 Minuten lange Einwirkung von Chloroform, und injicirt 10 mg der so abgetödteten Vibrionenleiber intraperitoneal einem Meerschweinchen, dann geht das Thier zu Grunde. Nach 2 Stunden bereits wird es schlaff, seine Temperatur sinkt bis unter 30° und der Exitus erfolgt in 8—10 Stunden, meist unter ausgesprochenen klonischen Krämpfen. Dieses den Bakterienleibern anhaftende Gift[1]) ist sehr vergänglicher Natur; es hält Erhitzen über 60°, Eintrocknen u. dergl. nicht aus. Werden die Culturen mehrere Stunden gekocht, dann bilden sich nach der Ansicht von R. Pfeiffer secundäre Giftstoffe, die erst in viel grösseren Mengen ihre Wirkung entfalten; das Intoxicationsbild gestaltet sich aber genau so, wie das eben beschriebene. Sehr bemerkenswerth ist an dieser Intoxication mit dem intracellulären Choleragift, dass sie so rasch auftritt, dass ein Incubationsstadium, wie wir es beim Diphtherie- und Tetanustoxin zu sehen gewohnt sind, hier vollständig fehlt. Die Schwere

---

1) Das Gift lässt sich auch nach der Methode von E. Buchner aus den Bakterien auspressen (vergl. die Anmerkung S. 175).

der Vergiftung hängt von der Toxinmenge und von der Schnelligkeit der Resorption ab; am raschesten kommt das Toxin zur Geltung, wenn es direct in die Blutbahn eingeführt wird.

Die Cholera-Epidemie entsteht nach Koch aus dem ersten eingeschleppten Fall, dessen bacillenhaltige Dejectionen die Erkrankung verbreiten. Der Typus der Ausbreitung ist ein zweifacher. Entweder die Krankheit schreitet herdweise vor: es erkrankt ein Familienmitglied des Ersterkrankten, bald mehrere, dann im selben Haus eine andere Familie, ein Nachbar, ein Fremder, der im Hause zufällig zu thun hatte, die Waschfrau, zu der die Wäsche aus dem ersten Krankheitsherd gebracht wurde; so reiht sich Herd an Herd, das Ganze bildet eine geschlossene Kette. In jedem Fall ist die Ansteckung durch Verunreinigung mit den Dejectionen eines früheren Falls erfolgt. Freilich ist der Zusammenhang der einzelnen Erkrankungen oft genug nicht nachweisbar; so z. B. wenn Insecten die Krankheitskeime auf grosse Strecken hin verschleppen und auf Nahrungsmitteln deponiren, die scheinbar mit einem Krankheitsherd in keinerlei Berührung gekommen sind; oder wenn anscheinend Gesunde aus der Umgebung des Ersterkrankten mit ihren inficirten Fäces die Keime verbreiten.

Oder aber der Krankheitsausbruch erfolgt explosionsartig; gleichmässig über den ganzen Ort ausgestreut, erfolgen gleichzeitig und in grosser Anzahl die Erkrankungen. Es geschieht dies, wenn das Wasser, sei es der Wasserleitung, sei es des Flusses, durch Choleradejectionen inficirt ist und den Keim nun über die ganze Stadt gleichmässig aussät, in jede Haushaltung verschleppt. In der Luft und im Boden, die ebenfalls als Vermittler derartiger explosionsartiger Choleraausbrüche in Frage kommen könnten, ist der Cholerabacill niemals nachgewiesen worden; im Flusswasser und in der Leitung hat man ihn während der letzten Epidemien mehrfach angetroffen.

Die Choleraepidemie hält natürlich nicht immer scharf den einen oder anderen dieser beiden von Koch unterschiedenen Typen ein; der eine kann mit dem anderen sich combiniren, kann in den anderen übergehen u. s. w. Individuelle Disposition eines Jeden, seine Ernährungsweise, die Bevölkerungsdichtigkeit, die Reinlichkeit des einzelnen und der Stadt werden die Vertheilung der Krankheit entscheidend beeinflussen.

Die vorstehenden, im wesentlichen Koch's Anschauungen wiedergebenden Theorien sind in der That im Stande, fast alle Erscheinungen in den Choleraepidemien der letzten Jahre zu erklären. Nur in einem Punkte liegt noch eine gewisse Unklarheit: weshalb in manchem Falle die Epidemie nicht eintrat. So blieb Paris 1892 verschont, obgleich die Bacillen in den Abzugskanälen sich fanden und in Berlin traten im Jahre 1893 nur wenige Erkrankungsfälle auf, obgleich auch dort die Flussläufe als inficirt angesehen werden durften. Es ist möglich, dass das energische Eingreifen der Behörden, die Filtration des Leitungswassers, sowie die sorgfältige Befolgung aller hygienischen Vorschriften das Ausbrechen der Epidemien verhindert hat. Es lässt sich aber nicht ganz der Gedanke abweisen, dass vielleicht doch die „locale Disposition" gefehlt hat. Nach Pettenkofer bedarf es nämlich zum Zustandekommen einer Epidemie einer örtlichen und zeitlichen Disposition. „Der Cholerakeim x bildet auf Grund der örtlichen und zeitlichen Disposition des Bodens y das Choleragift z." Die Krankheit kann nie von Mensch auf Mensch übertragen werden, der Keim muss im Boden erst reifen, das Gift wird dann durch die Lungen aufgenommen. Diese Pettenkofer'sche Theorie kann dem Koch'schen Bacillus gegenüber nach den angeführten Thatsachen sicherlich nicht mehr aufrecht erhalten werden. Aber manche epidemiologischen Thatsachen weisen doch darauf hin, dass neben dem Kommabacill für den Ausbruch einer Epidemie noch andere bisher nicht genügend erforschte Momente in Betracht kommen könnten.

Thier- und Menschenexperimente. Wenn auch in diesem letzten Punkte noch eine gewisse Unklarheit besteht, so kann doch über die ätiologische Bedeutung des Kommabacillus als Erregers der Cholera kein Zweifel mehr herrschen. Den letzten Beweis für diese lieferten die Experimente am Menschen, die theils unabsichtlich (zufällige Laboratoriumsinfectionen), theils absichtlich unternommen wurden. Die Einführung der Bacillen in den Magen kann ohne Folgen bleiben, bisweilen führt sie zu mehr oder weniger intensiven Diarrhoen (Selbstinfection von Pettenkofer und Emmerich), in anderen Fällen (so bes. in einem von Metschnikoff berichteten) aber zu echter, gefährlicher Cholera mit allen ihren klinischen Symptomen. Weiteren Kreisen bekannt wurde das traurige Schicksal eines jungen Hamburger Arztes, der an typischer Cholera zu Grunde ging, nachdem ihm bei Anstellung der Pfeiffer'schen Reaction ein Tropfen vibrionenhaltiges Peritonealexsudat in den Mund gelangt war. Subcutane Impfung mit Cholerabacillen verursacht beim Menschen nur mässige locale Symptome und kurzes Fieber; das Blut bekommt dabei immunisirende Eigenschaften (G. Klemperer).

Eine choleraähnliche Erkrankung erzielt man bei Meerschweinchen durch directe Einführung der Vibrionen in das Duodenum unter Umgehung des Magens nach Unterbindung des Gallengangs; oder durch Einführung der Bacillen in den Magen nach vorheriger Alkalinisirung des Mageninhalts mittelst Sodalösung und Injection von 2—3 ccm Opiumtinctur in die Peritonealhöhle. Die Abbindung des Gallengangs hat hierbei, ebenso wie die Injection des Opiums den Zweck, die Darmperistaltik des Thieres zu hemmen. Aehnliche Krankheitserscheinungen — choleraartige Durchfälle, Temperaturabfall etc. — erzielt man bei Meerschweinchen und Kaninchen durch intravenöse Einführung der Kommabacillen, besonders nach vorheriger Vergiftung mit Alkohol oder bei gleichzeitiger Injection von Kommabacillen und Stoffwechselproducten der Proteusarten.

Bei der intraperitonealen Injection von virulenten Choleravibrionen gehen Meerschweinchen (eine Platinöse mit etwa 2,5 mg von Agar-Agar abgeschabter Bakterienmasse für ein Meerschweinchen von 300—500 g) unter Lähmungserscheinungen und rapidem Temperaturabfall zu Grunde.

Es handelt sich hierbei, wie oben (S. 186) dargelegt, um eine Intoxication mit dem in den Leibern der Kommabacillen enthaltenen Gifte. In dem Digestionstractus der auf diese Weise getödteten Meerschweinchen sind meistens besondere Veränderungen nicht zu constatiren; manchmal ist der Darm stark injicirt und der Dünndarm nicht selten mit einer an Kommabacillen reichen graulichen Flüssigkeit schwappend gefüllt. Im allgemeinen aber ist es kaum möglich, die Vergiftung der Meerschweinchen mit der Choleraerkrankung des Menschen in völlige Analogie zu setzen.

Bakteriologische Diagnose der Cholera: Wird ein Krankheitsfall durch Auftreten profuser, reiswasserähnlichen Diarhoen, Erbrechen, Temperaturabfall, Wadenkrämpfe etc. auf Cholera verdächtig, ein Verdacht, den der Arzt besonders bei zugereisten Personen zur Sommerszeit, namentlich aber wenn Cholera im Lande ist, in jedem Falle fassen und verfolgen muss, so ist die bakteriologische Untersuchung der Stühle unbedingte Pflicht. Das Verfahren bei einem choleraverdächtigen Falle ist folgendes.

1. Mikroskopische Prüfung: Von einer Schleimflocke aus den Fäces werden Deckglaspräparate hergestellt und mit verdünnter Carbolfuchsinlösung gefärbt. Die Diagnose auf Cholera asiatica ist im höchsten Grade wahrscheinlich, wenn die Vibrionen Häufchen bilden, „in denen die einzelnen Bacillen sämmtlich dieselbe Richtung haben, so dass es aussieht, als wenn ein kleiner Schwarm derselben, wie etwa Fische in einem langsam fliessenden Gewässer hintereinander herziehen“ oder wenn „neben verstreuten Bakterien, welche das Aussehen von Cholerabakterien haben, nur das Bakterium coli gefunden wird“. Die mikroskopische

Wahrscheinlichkeitsdiagnose lässt sich in etwa 50 pCt. der verdächtigen Fälle stellen, jedoch ist in jedem Falle die culturelle Prüfung anzuschliessen.

2. Culturelle Prüfung: a) Gelatineplattenverfahren: In der bekannten Weise werden aus den Fäces, womöglich mit einem Schleimflöckchen, 3 Gelatineverdünnungen hergestellt und damit 3 Petri'sche Schalen gegossen, die bei 22—26° gehalten werden. Findet man auf diesen Platten nach 14—30—48 Stunden Colonien mit unebenem, höckerigem Rande, die mit glänzenden Glasbröckel-ähnlichen Granulis besät und mit einem Verflüssigungshof versehen sind (s. oben) und zeigen sich dieselben aus Kommas zusammengesetzt, dann hat die Diagnose einen sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit; es kann sich dann kaum um etwas anderes handeln, als um Cholera asiatica. Soweit bis jetzt bekannt, giebt es nämlich im menschlichen Darme ausser den Kommabacillen keine anderen Vibrionen, welche derartig charakteristische Colonien, wie die beschriebenen, zu bilden vermögen.

b) Peptoncultur (Anreicherungsverfahren. Schottelius. Koch). Das Plattenverfahren, das für die Diagnose ausgesprochener Erkrankungen an Cholera asiatica vorzügliche Resultate liefert, reicht aber für andere Fälle, in denen die Dejectionen nur wenige Kommabacillen aufweisen, nicht aus. Diese wenigen Vibrionen werden auf den Platten von den Fäcesbakterien erdrückt und kommen gar nicht zur Entwicklung. Man muss deswegen neben dem ursprünglichen Plattenverfahren in jedem verdächtigen Fall noch eine zweite Untersuchungsmethode mit heranziehen, nämlich das Anlegen von Peptonculturen. Wir haben oben bereits (cf. S. 180) erwähnt, dass die Choleravibrionen besonders gut in einer einfachen alkalischen Peptonkochsalzlösung fortkommen (1 pCt. Pepton und $^1/_2$ pCt. Kochsalz). Hinzu kommt, dass die Vibrionen vermöge ihrer Beweglichkeit und ihres grossen Sauerstoffbedürfnisses sich zunächst an die Oberfläche der flüssigen Nährböden begeben und dort sich

massenhaft vermehren. Auf diesen beiden Thatsachen basirt das Verfahren der Peptoncultur, welches noch den weiteren grossen Vortheil bietet, dass es viel rascher zum Ziel führt, als das Plattenverfahren. Man bringt in Reagensgläser oder Erlenmeyer'sche Kölbchen, die mit der beschriebenen Lösung gefüllt sind, eine Platinöse der verdächtigen Fäces oder — wenn solche vorhanden — eine Schleimflocke und stellt die Gläser in den Brütofen von 37°. Sobald die Flüssigkeit die ersten Spuren von Trübung zeigt, was meistens schon nach 6—10—12 Stunden der Fall ist, entnimmt man von der Oberfläche eine Probe und untersucht diese im hängenden Tropfen und in Deckglastrockenpräparaten. Ergiebt die Untersuchung eine Reincultur von Choleravibrionen, dann ist die Diagnose nahezu gesichert. In den meisten Fällen jedoch gestaltet sich das Verfahren nicht so einfach. Die oberflächliche Schicht der Peptonlösung zeigt gewöhnlich die Vibrionen gemischt mit anderen Mikroorganismen, am häufigsten mit Bakterium coli commune; es bleibt dann nichts übrig, als mit dem Oberflächenmaterial Platten zu giessen. Diese Platten werden aber unter viel günstigeren Verhältnissen angefertigt; man läuft jetzt nicht mehr Gefahr, dass die spärlichen Cholerakeime, die ursprünglich in den Fäces sich befanden, in ihrem Wachsthum zurückgedrängt werden. Durch das Zwischenglied der Peptoncultur haben sich die Vibrionen kolossal vermehrt und die Petri'schen Schalen weisen in Folge dessen jetzt zahlreiche charakteristische Colonien auf.

Von den Gelatineplatten legt man schliesslich Reinculturen an, mit denen dann die Cholerarothe-, die Gruber'sche und die Pfeiffer'sche Reaction, sowie Thierversuche angestellt werden. Erst wenn auch diese ein positives Resultat ergeben, ist die Diagnose auf Cholerabacillen endgültig und gesichert.

Statt Gelatineplatten fertigt man häufig Agarplatten an; dieselben haben den Vortheil, dass man sie in den Thermostaten (37°) stellen und bereits nach 8—10 Stunden untersuchen kann. Wir haben oben dargelegt, dass nur die ober-

flächlichen Colonien auf Agar ein einigermaassen charakteristisches, hellgraubraunes Aussehen darbieten. Es ist deshalb zweckmässig, um nur derartige oberflächlich gelegene Colonien zu erhalten, in Petri'schen Schälchen ausgegossenes Agar-Agar vorräthig zu halten, und auf dessen Oberfläche das Aussaatmaterial (die „angereicherte“ Peptoncultur) mit einer Platinöse auszustreichen. Da aber das Agar-Agar immer Condensationswasser auspresst, welches das Wachsthum isolirter Colonien unmöglich machen würde, so muss man die mit diesem Nährboden beschickten Schalen, bevor man sie benutzt, in den Brütofen bringen, bis die Flüssigkeit verdunstet ist, oder sie umgekehrt stehend aufbewahren. Man darf übrigens bei der Diagnosestellung nicht mit dem Auffinden der hellgraubraunen transparenten Colonien sich begnügen, sondern muss durch Präparate feststellen, ob die Bakterien, welche sie zusammensetzen, auch morphologisch den Choleravibrionen gleich sind.

Untersuchung des Wassers auf Cholerakeime. Etwas anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn man Wasser auf Kommabacillen untersuchen soll. Früher ging man hierbei so zu Werke, dass man das gewöhnlich sehr verunreinigte Wasser stark verdünnte und mit einem Bruchtheil eines Tropfens Platten goss. Hierbei hing es aber ganz und gar vom Zufall ab, ob man der Cholerakeime habhaft wurde; dieselben mussten schon in ziemlicher Menge im inficirten Wasser vorhanden sein, um auf diese Weise nachgewiesen werden zu können. Diesen Schwierigkeiten entgeht man, indem man grosse Mengen des Wassers zur Prüfung verwendet. Man füllt zu diesem Zwecke je 100—1000 ccm des verdächtigen Wassers in sterilisirte Kölbchen und setzt zu jeder Probe 1 pCt. alkalisches Pepton (am besten Pepton von Witte) und $^1/_2$ pCt. Kochsalz zu. Das Pepton und Kochsalz hält man in sterilisirten Lösungen vorräthig und fügt z. B. von 20proc. Lösungen derselben 5 resp. 2,5 ccm zu 100 ccm Wasser hinzu. Die Mischung wird nach Prüfung der Alkalescenz in den Brütofen gesetzt und dann genau ebenso weiter behandelt,

wie oben für die Peptoncultur geschildert. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Peptonoberfläche nach 8, 10, 15 und 20 Stunden finden sich in vielen Wässern gekrümmte Bakterien, welche den Kommabacillen ausserordentlich ähnlich sehen. Ein derartiger Befund ist aber, wie nicht genug betont zu werden vermag, selbst dann nicht für sich allein beweisend, wenn die Vibrionen direct aus den Fäces eines erkrankten Menschen stammen. Noch mehr aber ist es bei der Wasseruntersuchung ein unabweisbares Postulat, dass mit dem angereicherten Oberflächenmaterial noch Platten aus Gelatine oder aus Agar gegossen werden. Finden sich auf diesen Colonien, die in ihrem Verhalten mit Cholera-Colonien übereinstimmen, so ist auch damit noch nicht erwiesen, dass es sich um richtige Kommabacillen handelt und nicht um choleraähnliche Mikroben, wie deren mehrere schon beschrieben sind. Es sind dann erst Reinculturen zu züchten und diese müssen durch Indolreaction, Thierversuch und in allererster Linie durch die Pfeiffer'sche und Gruber'sche Reaction (s. S. 51 und 54, resp. 184) identificirt werden.

Desinfection und Prophylaxe. Jeder Cholerakranke ist sofort zu isoliren. Fäces, Erbrochenes sowie alle Gegenstände, die damit besudelt sein können, sind auf das sorgfältigste zu desinficiren. Näheres über die Desinfection s. im Anhang. Auch die Umgebung des Erkrankten ist zu beobachten; die Dejectionen derselben sind auf Kommabacillen zu untersuchen. Die persönliche Prophylaxe erstreckt sich auf die Gesunderhaltung der Verdauungswege (Vermeidung aller Diätfehler) und die Reinhaltung aller Nahrungsmittel von Krankheitskeimen (Wasser nur gekocht trinken etc.). Die allgemeine Propylaxe sorgt für die Reinigung des Leitungswassers durch geeignete Filtration, für die Reinhaltung der Flussläufe durch Schiffscontrole, vor allem für Verhütung der Einschleppung der Krankheit aus dem Auslande. Der Pilgerverkehr nach Mekka untersteht der Beaufsichtigung der internationalen Sanitätscommission in Alexandrien. Unter den Mekkapilgern herrscht sehr häufig die Cholera und beim geringsten Verdacht

müssen sich die Pilgerschiffe vor Passirung des Suezkanals einer Quarantäne unterziehen.

Immunität. Ein grosser Theil der Menschen, nach Koch fast die Hälfte, ist von Natur gegen Cholera immun. Das einmalige Ueberstehen von Cholera hinterlässt Immunität; wenigstens wird eine zweimalige oder noch häufigere Erkrankung an Cholera nur sehr selten beobachtet. Orte, die in einem Jahre von der Cholera besonders schwer heimgesucht werden, bleiben von der nächsten Epidemie gewöhnlich verschont. Das Blutserum von Cholerareconvalescenten hat in einigen Fällen eine überraschend hohe Schutzkraft für Meerschweinchen gezeigt; so konnte man in einem Falle mit 0,01 ccm, in einem anderen mit 0,025 ccm Serum von Menschen, die Cholera überstanden hatten, Meerschweinchen gegen die tödtliche Vergiftung mit Choleravibrionen schützen (G. Klemperer, Lazarus). Es hat jedoch, wie Metschnikoff zeigte, nicht bei allen Cholerareconvalescenten das Serum derartige immunisirende Fähigkeiten; und auf der anderen Seite lassen diese sich gelegentlich auch in dem Blute von Leuten, die der Cholera erlegen sind, nachweisen.

Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen sind gegen die intraperitoneale und subcutane Vergiftung mit Kommabacillen leicht durch Culturen, die auf 54—60° erwärmt oder auf beliebige andere Art abgeschwächt sind, zu immunisiren. Alle bisherigen Schutzimpfungsmethoden jedoch sind nur gegenüber der intraperitonealen resp. subcutanen Vergiftung wirksam, gegen die Einführung der Vibrionen per os schützen sie nicht sicher. Das Blutserum der immunisirten Thiere wirkt selbst wieder immunisirend. Bei der Vorbehandlung gewinnen die Säfte der Thiere specifisch baktericide (lysogene) Fähigkeiten und die Immunität gegenüber der Cholerabacillenvergiftung scheint einzig in dieser Baktericidie (Lysogenität) zu wurzeln (siehe S. 52ff.).

Das Blutserum der Cholerareconvalescenten enthält nach der Ansicht von R. Pfeiffer gleichfalls keine Antitoxine, dagegen dieselben lysogenen Körper, wie das Serum der

künstlich immunisirten Thiere. R. Pfeiffer vertritt in Folge dessen auch für die Cholera asiatica des Menschen die Ansicht, dass die Immunität auf specifischer Baktericidie (Lysogenität) beruhe. Man ist nun in der Lage, beim Menschen künstlich die Bildung der lysogenen Choleraantikörper im Blute anzuregen. Man braucht nur die betreffenden Individuen nach der von Haffkine zuerst angegebenen Methode zu vacciniren. Dieser injicirt zunächst $^1/_{12}$ einer 24stündigen, vorsichtig durch Chloroform abgetödteten Agarcultur, 5 Tage später $^1/_{12}$ einer lebenden, virulenten Cultur und wieder nach 5 Tagen $^1/_8$ der letzteren. Nach der jedesmaligen Impfung entsteht eine unbedeutende, leicht schmerzhafte Infiltration und geringes Fieber, die sich aber bald wieder zurückbilden. Das Serum der so geimpften Personen gewinnt, wie Kolle gezeigt, mindestens ebenso starke lysogene Eigenschaften, wie das der Cholerareconvalescenten. Diese Baktericidie beginnt am 5. Tage und erreicht ihr Maximum am 20. Tage, um dann allmählig abzuklingen; nach 1 Jahre ist sie aber noch nachweisbar. Kolle hat weiter durch Experimente am Menschen dargethan, dass eine einmalige Einverleibung lebender oder vorsichtig abgetödteter Vibrionen denselben Erfolg nach sich zieht, dass es also einer wiederholten Impfung gar nicht bedarf, um starke Baktericidie zu erzielen. Ueber den praktischen Werth der Haffkine'schen Schutzimpfungen lässt sich vorläufig noch nichts Bestimmtes aussagen; die Resultate sollen bisher ermuthigende sein.

Cholera nostras und Sommerdiarrhoeen.

Als Cholera nostras gelten alle diejenigen Fälle von schwerem Brechdurchfall, welche unter ähnlichen Symptomen verlaufen, wie die Cholera asiatica, indessen keine Koch-schen Kommabacillen in den Fäces enthalten und nicht zu epidemischer Verbreitung führen. In der weitaus grössten

Anzahl dieser Fälle trifft man das Bakterium coli commune in den Stühlen und im Erbrochenen. Dasselbe zeichnet sich hier durch eine bedeutende Virulenz aus; die Coliculturen, welche aus einem Falle von Cholera nostras stammen, sind im Thierexperiment erheblich bösartiger, als die Culturen aus normalen Fäces. In schweren Fällen von Cholera nostras findet man das Bakterium coli öfters in Reincultur in den Dejectionen. In einigen Fällen sind in den Fäces in überwiegender Menge oder in Reincultur Streptokokken gefunden worden, vereinzelt auch Vibrionen, welche mit Koch'schen Bacillen oberflächliche Aehnlichkeit hatten, ohne indessen ganz mit ihnen übereinznstimmen (s. zum Beispiel Vibrio Lissabon etc. im Anhang).

Da es sich bei der bakteriologischen Untersuchung der Cholera nostras meist um verdächtige Erkrankungsfälle handelt, bei welchen zu entscheiden ist, ob nicht richtige asiatische Cholera vorliegt, so muss der Gang der Untersuchung in jedem Falle genau derselbe sein, wie wir ihn im vorigen Kapitel für diese Krankheit angegeben haben.

Der Cholera nostras nahe stehen die sog. Sommerdiarrhoeen der Kinder. Als wahrscheinliche Ursache dieser werden jetzt die sog. Bakterien der bitteren Milch angesehen, die unter dem Sammelnamen Bacillus lactis Flügge bekannt sind. Flügge hat 12 Arten derselben isolirt, die alle zur Gruppe des Heubacillus gehören und mit demselben zum Theil weitgehende Aehnlichkeiten darbieten (s. Heu- und Kartoffelbacillus im Anhang). Diese Mikroorganismen peptonisiren das Caseïn der Milch — daher auch die Bezeichnung peptonisirende Milchbakterien — wodurch dieselbe einen bitteren Geschmack bekommt. Einzelne von ihnen produciren toxische Stoffwechselproducte, die bei jungen Hunden auch nach Verfütterung Diarrhoeen, Muskelschwäche und Temperaturabfall hervorrufen. Die ganze Gruppe dieser Milchbakterien nun ist ausgezeichnet durch die Bildung von sehr resistenzfähigen Sporen, die mehrstündiges Kochen ohne Schädigung ertragen. Aus diesem Grunde ist auch die Sterilisation der Milch so

überaus schwer zu bewerkstelligen; auch das Soxhlet'sche Verfahren vernichtet die peptonisirenden Keime nicht. Wird eine derartig ungenügend oder wie man sich jetzt ausdrückt, partiell sterilisirte Milch bei höherer Temperatur, 22° und darüber, aufbewahrt, so keimen die Sporen aus, und es kommt zur Bildung der eben erwähnten Gifte. Desswegen muss streng darauf gehalten werden, dass die Soxhletmilch bis kurz vor dem Gebrauch am kühlen Ort, im Sommer am besten im Eisschrank aufbewahrt wird. Die Sitte, den Kindern ihre Milch auf längere Zeit erhitzt und in besonderen Wärmebeuteln aufbewahrt mitzugeben, ist unbedingt zu verwerfen, da bei Anwesenheit zahlreicher Sporen rasch (in 1—2 Stunden) Auskeimung und beginnende Vermehrung eintreten kann. Diese aber ist bereits als gefährlich anzusehen, da nach den Untersuchungen von Lübbert „das wirksame Princip der zersetzten Milch in der Leibessubstanz der Bacillen zu suchen ist". Die anaeroben in der Milch zu treffenden Mikroorganismen, der Bacillus butyricus Botkin und die Flügge'schen Anaerobier, dürften in der Aetiologie der Darmcatarrhe der Säuglinge kaum eine Rolle spielen; sie kommen nur in geringer Zahl vor und verändern das Aussehen und den Geruch der Milch so stark, dass dieselbe wohl kaum verabreicht wird.

Pest.

Die Erreger der Pest wurden von Kitasato und Yersin bei einer Epidemie in China im Jahre 1894 entdeckt.

Morphologie. Die Pestbacillen sind kleine, unbewegliche Stäbchen mit abgerundeten Enden. Sie sollen im Besitze einer Kapsel sein, die jedoch nicht leicht zu sehen ist. Die Form der Pestbacillen ist sowohl in den Culturen, als auch in den menschlichen und thierischen Krankheitsproducten ausserordentlich variabel. Man sieht bald kurze, gedrungene Individuen, bald an Diplokokken erinnernde Gebilde, deutliche Stäbchen, kurze, scharf abgeknickte Fäden und schliesslich in älteren Culturen Degenerationsproducte in Gestalt von gequollenen

Kugeln und Keulen. Der Pestbacillus färbt sich nicht nach Gram, dagegen leicht mit allen Anilinfarbstoffen, am prägnantesten mit Methylenblau. Er zeigt hierbei deutliche Polfärbung; die beiden Enden erweisen sich viel intensiver tingirt, als das Centrum, welches bei schwacher Einwirkung der Farblösung als Lücke erscheint.

Sporen sind nicht vorhanden.

Temperaturoptimum Brüttemperatur, doch kommt der Pestbacillus bei Zimmertemperatur sehr gut fort.

Culturelles Verhalten. Gelatineplatte: Glattrandige, feingekörnte Colonien von bräunlicher Farbe; die oberflächlichen besitzen eine zarte Randzone. Der Nährboden wird nicht verflüssigt.

Gelatinestich: Langsames, gleichmässiges Wachsthum längs des Stiches, an der Oberfläche ebene Auflagerung.

Gelatinestrich: Leicht gelblicher, trockener Rasen.

Agarplatten: Nach 24 Stunden zarte, thautropfenartige Colonien, die nach 48 Stunden als graue Knöpfchen sich präsentiren, deren Rand leicht irisirt. Bisweilen sieht man zwischen den kleinen einzelne grosse Colonien. Die tiefen Colonien sind rund, gekörnt.

Agarstich: Zäher schleimiger Belag, Condenswasser getrübt, keine Häutchenbildung.

Auf Löffler'schem Blutserum die gleiche Entwicklung, wie im Agarstrich.

Bouillon wird diffus getrübt Wenn man aber eine zusammenhängende Bakterienmasse von einer Agarcultur überimpft, so entwickeln sich die Bacillen am Boden des Röhrchens und die überstehende Flüssigkeitsschicht bleibt klar; man bekommt so ein Wachsthum, welches an das von Streptokokken erinnert.

Milch ist ein schlechter Nährboden, wird nicht zum Gerinnen gebracht.

Auf Kartoffeln bei 37° spärlicher weisslich-grauer Ueberzug.

In zuckerhaltigen Nährmedien bewirkt der Pestbacillus keine Gasbildung; er bildet weder in Bouillon noch in Peptonwasser Indol.

Die neutrale Reaction des Nährmaterials ist nach Wladimiroff und Kressling für das Wachsthum die günstigste. Glycerinzusatz zu den Nährböden ist eher nachtheilig.

Lebensfähigkeit der Pestbacillen. 10 Minuten langes Erhitzen auf 55°, 5 Minuten auf 80° genügt zur Abtödtung. Sublimat 1 : 1000 vernichtet die Bacillen sofort, 1 pCt. Carbol, 1 pCt. Lysol in 10 Minuten. Mineralsäuren sind sehr wirksam; Schwefelsäure 1 : 2000 tödtet die Bacillen in 5 Minuten, Salzsäure 1 : 1000 in 30 Minuten. Beim Uebertragen von pestbacillenhaltigem Material auf Leinwand, Wolle, Erde etc. betrug die höchste beobachtete Lebensdauer 8 Tage. Für aufbewahrte Organstücke gilt das Gleiche. Pestpneumonisches Sputum,

unter Watteverschluss gehalten, war am 16. Tage nicht mehr infectionstüchtig. Im gewöhnlichen Wasserleitungswasser gehen die Pestbacillen in 3 Tagen, in sterilisirtem in 8 Tagen, in sterilisirtem Bilgwasser nach 5 Tagen zu Grunde (Deutsche Pestcommission).

Infectionspforte und Verbreitung der Pestbacillen. Weitaus am häufigsten dringt der Pestbacillus durch kleine Verletzungen, Kratzwunden u. s. w. in den menschlichen Organismus ein. Die Hautinfection kann bei ein und demselben Individuum an verschiedenen Körperstellen zugleich stattfinden; ob sie durch Ungeziefer übermittelt zu werden vermag, ist noch nicht festgestellt. Die der Infectionspforte zunächst gelegenen Lymphdrüsen schwellen an, am häufigsten die der Schenkelbeuge und Achselhöhle (primäre Pestbeulen). Manchmal sind die Drüsen erster Ordnung frei oder nur wenig gereizt und erst die zweiter und dritter zeigen sich schwer befallen; manchmal ist die ganze Kette von der nächsten Drüse bis zur höchst gelegenen heftig entzündet. An der Infectionspforte trifft man nicht selten eine Pustel oder ein Carbunkel und zwischen diesen und der zugehörigen Drüsenschwellung häufig eine deutliche Lymphangitis. In den leichteren Fällen gehen die Bubonen wieder zurück. Wird jedoch das Drüsenfilter durchbrochen, dann gelangen die Pestbacillen aus den Drüsen ins Blut und die inneren Organe und die beinahe stets letal endende Pestsepticämie ist im Gange. Kommt es zur Vereiterung der Bubonen, dann sterben die Pestbacillen meist rasch ab; es tritt aber manchmal eine Secundärinfection mit Streptokokken hinzu, die dann ihrerseits den Patienten arg gefährdet. Bei der septicämischen Form gelangen in Folge der zahlreich sich einstellenden Hämorrhagien die Bacillen in die Fäces und in den Urin.

Eine zweite viel seltenere Infectionspforte bilden die Lungen; es treten bronchopneumonische Herde auf, in denen man die Erreger der Pest in Reincultur oder zusammen mit Diplo- und Streptokokken trifft. Das Sputum dieser Kranken enthält den Pestbacillus. Und endlich sind drittens Fälle von

primärer Tonsilleninfection beobachtet worden, die bald zu Allgemeininfection führten.

Die deutsche Commission, die sich Anfang des Jahres 1897 zum Studium der Pest nach Bombay begeben hatte und deren Mittheilungen vorstehende Daten entnommen sind, betont, dass der unglaubliche Schmutz, in dem die Eingeborenen leben, ihr Zusammenwohnen in engen Wohnungen, die häufigen kleinen Verletzungen, besonders der nackten Füsse, das durch Ungeziefer hervorgerufene immerwährende Kratzen allein bereits eine hinreichende Erklärung abgeben für die erschreckende Häufigkeit, mit der die Pest unter den unteren Classen in Bombay wüthet.

Die Pest haftet hartnäckig an den menschlichen Wohnungen. Sie verbreitet sich nicht explosionsartig über grosse Theile derselben Stadt, sondern geht von Haus zu Haus weiter. Ausser dem menschlichen Verkehr spielen dabei eine grosse Rolle die merkwürdigen, schon im Mittelalter bekannten Beziehungen der Ratten und ähnlichen Ungeziefers zu der Bubonenpest. Aus vielen Orten wurde der deutschen Pestcommission berichtet, dass dem Ausbruch der Epidemie eine seuchenartige Krankheit und massenhaftes Sterben der Ratten vorausging. Die Eingeborenen glauben so fest an den Zusammenhang zwischen Ratten- und Menschenpest, dass einzelne ihre Häuser sofort verlassen, wenn sie eine todte Ratte darin finden. Der deutschen Pestcommission ist es nach vielfachen Bemühungen gelungen, den frischen Cadaver einer Ratte, die sich in der Freiheit inficirt hatte, zu bekommen; derselbe wies massenhaft die Pestbacillen auf. Yersin macht die bemerkenswerthe Mittheilung, dass er die Pesterreger im Staub und Schmutz der Pesthäuser gefunden habe.

Thierexperimente. Das empfänglichste Thier ist die Ratte. Minimale Mengen der Cultur genügen, um bei cutaner Impfung regelmässig ihren Tod herbeizuführen. Denselben Erfolg erzielt man beim Auftragen der Pestbacillen auf die Schleimhaut des Auges oder der Nase. Nach Fressen ganz kleiner Quantitäten pestinficirten Futters oder nach Annagen

der an Pest verendeten Kameraden gehen die Ratten gleichfalls zu Grunde. Besonders der letztere Umstand ist von grosser Wichtigkeit; er erklärt die unglaublich rasche Ausbreitung der Rattenpest und macht es auch wahrscheinlich, dass die Ratten es sind, welche durch Verschleppung die Pest von Haus zu Haus vermitteln. Der Ratte zunächst steht an Empfänglichkeit für die Pest der graue Affe. Für unsere gewöhnlichen Laboratoriumsthiere erweisen sich die Pestbacillen durchgehends pathogen; eine Ausnahme bilden nur die Tauben. Bei der Autopsie findet man ein schleimiges, bisweilen hämorrhagisches Exsudat an der Injectionsstelle; die zunächst liegenden Drüsen sind am meisten geschwollen; ihre Vereiterung wurde nur selten notirt. das Blut und die inneren Organe enthalten die Bacillen, das erstere jedoch nur in geringen Mengen. Kolle macht auf einen mehr protrahirten Krankeitsverlauf aufmerksam, der sich dann einstellt, wenn man Ratten und Meerschweinchen mit Culturen inficirt, die bereits einige Jahre künstlich fortgezüchtet wurden. Die Thiere gehen dann erst im Laufe der zweiten Woche ein, man trifft bei ihnen eine oder mehrere bis wallnussgrosse Drüsen, in deren Centrum sich rahmiger Eiter findet, der in grossen Mengen die Pesterreger enthält. Ein unfreiwilliges Menschenexperiment steht gleichfalls zur Verfügung. Ein Mitglied der deutschen Pestcommission zog sich bei der Section einer Pestleiche eine Infection zu. Zwei Tage später entstand an der rechten Hand eine kleine Pustel, der bald eine Lymphangitis und eine geschwollene Drüse in der Achselhöhle folgte. Das Pustelsecret enthielt Pestbacillen. Trotz der anfänglich sehr besorgnisserregenden Erkrankung trat Heilung ein.

Aetiologische Beziehungen der Bacillen zur Pest. Das constante Vorhandensein in allen Fällen von Pest und der positive Ausfall der Thierexperimente sprechen unbedingt dafür, dass wir in den Pestbacillen die specifischen Erreger der Pest vor uns haben. Die Krankheit ist wohl nach dem Gesagten mehr als eine infectiöse aufzufassen; aber das

toxische Moment fehlt ihr keineswegs. Die Hyperämie und Ecchymosirung an Magen und Darm fasst die deutsche Pestcommission als reine Intoxicationseffecte auf. Als Beweis für die Giftwirkung wird auch der Befund bei einem Fötus angeführt, der am dritten Krankheitstage der Mutter geboren wurde. Es fanden sich die charakteristischen Blutungen und trotzdem waren alle Körpertheile vollständig keimfrei. Gleichfalls der Giftwirkung zuzuschreiben sind einzelne Nachkrankheiten: Recurrenslähmung, Amaurose, Aphasie, Taubheit, Paraplegie u. s. w. Das Gift der Pestbacillen ist wahrscheinlich in den Bakterienleibern enthalten. Die deutsche Commission trocknete Culturen vorsichtig, schwemmte sie in Wasser auf und erhitzte auf 65°. Bis 80 mg der Trockensubstanz wurde braunen Affen intraperitoneal einverleibt; dieselben zeigten nur geringfügige Krankheitserscheinungen, etwas Temperaturabfall, Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Für braune Affen, die allerdings lange nicht so empfänglich sich erweisen, wie die grauen, ist also diese Giftwirkung sehr wenig ausgesprochen.

Bakteriologische Diagnose der Pest. Die vereiterten Pestbubonen enthalten massenhaft die charakteristischen Stäbchen. Die Polfärbung bei Behandlung mit Methylenblau lässt sie leicht erkennen. Aehnliches Verhalten zeigen unter den pathogenen Mikroorganismen nur die Hühnercholerabacillen; dieselben sind aber grösser, wie die Pesterreger, und besitzen für den Menschen absolut keine Bedeutung. Ist noch keine Vereiterung eingetreten, dann ist die Diagnose nicht so einfach, obschon sie gerade in diesen Fällen am nothwendigsten erscheint. Die Punction der Bubonen zu diesem Zweck hielt die Commission in ihrer ersten Mittheilung wegen der möglichen Eröffnung der Blutbahnen für nicht ungefährlich. Es hat sich aber später herausgestellt, dass in den Pestspitälern von englischen Aerzten zu therapeutischen Zwecken ein langer Einschnitt in die erkrankte Drüse mit nachfolgender antiseptischer Behandlung ausgeführt wird. Bei diesem Eingriff lässt sich mit Leichtigkeit auch Drüsensaft zum Anfertigen von Präparaten, An-

legen von Platten und Culturen gewinnen. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ist nur in den Fällen mit Allgemeininfection von Erfolg begleitet. Die culturelle Prüfung des Blutes ergiebt bessere Resultate. Um die Pestbacillen aus Sputum, überhaupt aus Bakteriengemischen heraus zu züchten, legt man am Besten Gelatinestrichplatten an. Man streicht das verdächtige Material in mehreren Strichen auf die Oberfläche einer erstarrten Gelatineplatte aus; bei der niederen Temperatur von 22—25° wachsen die Pesterreger noch sehr gut, während die begleitenden Bakterien, wie Diplokokkus lanceolatus, Streptokokkus, wenn überhaupt, dann nur recht kümmerlich fortkommen. Diagnostisch ist ferner von der allergrössten Bedeutung, dass das Blutserum von Menschen und Thieren, die eine Pestinfection durchgemacht haben, agglutinirende Wirkung besitzt (Deutsche Commission). Das Serum soll erst in der zweiten Woche agglutiniren, die Agglutination in der zweiten und dritten Woche am stärksten ausgesprochen sein.

In den Fällen mit Mischinfection, die sich besonders an die Vereiterung der Bubonen anschliesst, treten nicht nur in den Drüsen, sondern auch im Blut Streptokokken auf.

Die Prophylaxe der Pest besteht in der Desinfection aller Krankheitsproducte, die den specifischen Bacillus enthalten. In erster Linie aber sind die allgemeinen hygienischen Verhältnisse ins Auge zu fassen, Sorge für reinliche, luftige Wohnungen, Pflege der Haut u. s. w. Die Pest sucht im Grossen und Ganzen mehr die in Noth, Schmutz und Elend lebenden unteren Bevölkerungsschichten heim. Isolirung des Pestkranken und Beobachtung seiner Umgebung sind natürlich unumgänglich.

Immunität und Schutzimpfung: Die Pestbakterien bleiben bis kurz vor dem Absterben voll virulent; man ist deshalb nicht in der Lage, empfängliche Thiere mit alten Culturen zu immunisiren (Deutsche Commission). Wenig empfängliche Thiere sind leicht durch steigende Dosen lebender Bacillen zu immunisiren; bei stark empfänglichen muss man

dagegen vorsichtig abgetödtete Culturen verwenden. Man benutzt am zweckmässigsten Culturen, die einstündiger Einwirkung auf 65° ausgesetzt waren. Zur Schutzimpfung für einen braunen Affen brauchte die Commission eine ganze erhitzte Agarstrichcultur; das Thier war dann 7 Tage später immun gegen die subcutane Infection, aber erst, nachdem es diese überstanden hatte, geschützt gegen die intraperitoneale Einverleibung. Filtrirte Bouillonculturen besitzen nur höchst geringe immunisirende Eigenschaften.

Haffkine hat seine Schutzimpfungsmethode, die er zuerst für die Cholera angegeben, auch gegen die Pest angewandt. Ein flüssiges Präparat, das aus vorsichtig abgetödteten Pestbacillen hergestellt ist, wird in Dosen von $^1/_2$—$2^1/_2$ ccm, je nach dem Alter der Menschen, eingespritzt. Es entsteht eine geringe Reaction und die Injection soll nach 8—10 Tagen in einer etwas stärkeren Dosis wiederholt werden. Die Erfahrungen mit dem Haffkine'schen Verfahren sind keine ungünstigen, den definitiven Entscheid über ihren Werth kann erst die Zukunft bringen. Jedenfalls ist der Schutz kein absoluter.

Im Institut Pasteur wird zu therapeutischen Zwecken ein Pestserum von sehr hoch immunisirten Pferden hergestellt. In den Versuchen der deutschen Commission genügten 3 ccm dieses Serums, um braune Affen gegen eine nachträgliche subcutane Infection zu schützen; bei den empfänglichen grauen Affen reichten aber selbst 10 ccm nicht aus. Das Serum weist auch unzweifelhaft heilende Wirkung bei vorher (bis 12 Stunden) geimpften braunen Affen auf. Ueber seine Wirksamkeit bei Pestkranken kann zur Zeit Bestimmtes noch nicht ausgesagt werden.

Diphtheritis.

Der **Diphtheriebacillus** wurde 1884 von Löffler in Reincultur gezüchtet.

Die Diphtheriebacillen sind ziemlich plumpe Stäbchen von wechselnder Grösse, 1—6 μ lang, 0,5—1 μ breit. Ihre Gestalt ist in den verschiedenen Culturen grossen Schwankungen unterworfen. Bald haben wir es mit kleinen Keilformen zu thun, bald mit längeren, an einem Ende kolbenartig verdickten Gebilden, sog. Keulen, bald mit Doppelkeulen oder Hanteln. Schlanke, bisweilen leicht gekrümmte Formen werden auch beobachtet, besonders in den Membranen. Nicht selten trifft man Verzweigungen und man hat auf Grund dieses Befundes die Diphtheriebacillen in verwandtschaftliche Beziehungen zu den Streptotricheen, ja sogar zu den Hyphomyceten gebracht. Der Diphtheriebacillus besitzt keine Eigenbewegung.

Sporenbildung fehlt.

Tinctorielle Eigenschaften. Der Diphtheriebacillus wird am besten mit Methylenblau oder verdünntem Carbolfuchsin gefärbt. Gentianaviolett giebt Ueberfärbung und verdeckt die feineren Structurverhältnisse. Gram positiv. Die kleinen abgestumpften Keile färben sich gleichmässig, während die längeren Exemplare ungefärbte Lücken aufweisen, sodass die Stäbchen aus einzelnen Abschnitten zu bestehen scheinen. In jüngster Zeit ist von M. Neisser bei Flügge eine Doppelfärbung beschrieben worden, die ihr Autor für ein wesentliches differentialdiagnostisches Merkmal der Diphtheriebacillen hält. Das Präparat wird 3—5 Secunden in eine essigsaure Methylenblaulösung gebracht (1 Methylenblau, 20 Alkohol, 950 Aq. dest., 50 Eisessig), in Wasser abgespült und 3—5 Secunden in Vesuvin nachgefärbt (2 Vesuvin in 1000 kochendem destillirten Wasser gelöst und filtrirt). Die Bacillenleiber zeigen sich braun gefärbt und in ihnen sieht man in der Regel zwei blaue Körner, die gleich den ersten Anilinfarbstoff in intensiver Weise angenommen hatten und ihn später durch das nachfolgende Vesuvin nicht mehr verdrängen liessen. Es sind dies die sog. Babes-Ernst'schen Körperchen (s. S. 2). Form, Anordnung und Lagerung dieser Gebilde sollen nun für den Diphtheriebacillus unter folgenden Bedingungen charakteristisch sein. Man darf die Präparate nur von Culturen anfertigen, die auf Löffler'schem (bei 100° erstarrtem) Rinderblutserum bei 34—35°, nie oberhalb 36°, sich entwickelt haben. Die Culturen dürfen nicht jünger als 9 und nicht älter als 20—24 Stunden sein. An einem Ende, häufiger an beiden Enden des braunen Stäbchens sitzt dann ein blaues Korn, nicht so selten trifft man noch ein

drittes in der Mitte. Diese Köner sind oval und besitzen einen grösseren Durchmesser als der Bacillus, welcher jedoch, wenn das ganze Bild diagnostisch verwerthbar sein soll, in seiner ganzen Länge und Form deutlich sichtbar sein muss.

Als charakteristisch für den Löffler'schen Bacillus wird weiter noch angegeben, dass die einzelnen Exemplare in stacketenartiger Anordnung nebeneinander lagern. Für am meisten kennzeichnend hält M. Neisser das Aussehen eines Klatschpräparates einer 6 Stunden alten Serumplatte, die bei 34—36° sich entwickelt hat. Man sieht in diesem „mittelgrosse lose Haufen, in denen die schlanken, ziemlich langen, leicht gekrümmten Bacillen in charakteristisch unregelmässiger Anordnung liegen, ein Bild, das man sich etwa vergegenwärtigen kann, wenn man die gespreizten Finger der einen Hand in verschiedenen Combinationen über oder neben die der andern legt."

Culturelle Eigenschaften. Der Diphtheriebacillus gedeiht nur zwischen 20 und 42° auf allen leicht alkalischen Nährmedien; Optimum Brüttemperatur.

Auf der Gelatineplatte rundliche weisse Colonien, die klein bleiben; unter dem Mikroskop gelblichbraun, granulirt, mit unregelmässigem Rande.

In der Gelatinestichcultur dieselben kleinen weissen, kugelförmigen Colonien, die eine gewisse Grösse nicht überschreiten, längs des ganzen Impfstichs. Bei 24° Oberflächenwachsthum und Andeutung von Nagelcultur. Gelatine nicht verflüssigt.

Auf Agar, besser auf Glycerinagarplatten, nach 24—48 Stunden kleine grauweisse, glänzende Colonien, die oft makroskopisch eine concentrische Schichtung erkennen lassen; bei schwacher Vergrösserung erscheinen sie eigenthümlich gekörnt mit unregelmässigem Rande.

Agarstrich: Nach 24 Stunden kleine, durchscheinende, wenig erhabene Colonien. Auch das weitere Wachsthum ist nur spärlich und entfernt sich kaum vom Impfstrich.

Agarstich: Colonienentwicklung längs des Impfstichs, minimales Oberflächenwachsthum.

Auf Löffler's Serum: Nach 24 Stunden ziemlich grosse, weissliche, undurchsichtige Colonien von fester Consistenz. In den nächsten Tagen vergrössern sich diese Colonien nur noch wenig mehr. Das Löffler'sche Blutserum (s. S. 77) bildet überhaupt den besten Nährboden für die Diphtheriebacillen; es wird deshalb auch immer zu differentialdiagnostischen Zwecken verwandt.

In Bouillon nach 24 Stunden etwas Bodensatz, nach 2 Tagen schwache Trübung, die bis zum 5. Tage zunimmt, um nunmehr geringer zu werden, bis schliesslich über dem krümeligen, bröckligen und flockigen Niederschlag die überstehende Flüssigkeit vollständig sich klärt.

Nicht selten kommt es auf der Oberfläche der Bouillon zur Bildung eines dünnen, zerbrechlichen Häutchens.

Auf der alkalisch gemachten Kartoffel zarter Ueberzug.

Milch bietet einen günstigen Nährboden, gerinnt nicht.

Im gekochten und ungekochten Ei, dem Weissen sowohl wie dem Gelben, kommt der Diphtheriebacillus gut fort; auf erstarrtem Eierweiss erzeugt er nicht selten Verzweigungen.

In leicht alkalischer Löffler'scher Fleischwasserbouillon bildet der Diphtheriebacillus Säure. Die Zunahme der Acidität ist bereits nach 24 Stunden deutlich, nimmt am 2. Tage noch zu, um dann zu sistiren; später, nach 2–3 Wochen, wird die Bouillon wieder alkalisch. Bei Zusatz von Lakmus zum Nährboden lassen sich diese Verhältnisse deutlich an der Farbenveränderung verfolgen.

Tenacität der Diphtheriebacillen. Sublimat 1 : 1000 tödtet Culturen in dicker Schicht innerhalb 20 Secunden; 5 pCt. Kaliumpermanganat, 5 pCt. wässrige Carbollösung, 3 pCt. Carbollösung in 30 pCt. Alkohol, 4 pCt. Kresol in 40 pCt. Alkohol in derselben Frist. 5 pCt. Kaliumchlorat ist nach 60 Secunden noch unwirksam (Löffler). Reiner Citronensaft tödtet die Bacillen gleichfalls sehr rasch ab. Sie werden durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 60° vernichtet, halten jedoch die Austrocknung in etwas dickerer Schicht Monate lang aus; in Staubform allerdings gehen sie rasch zu Grunde. Kälte wird gut ertragen, doch gehen die Diphtheriebacillen im Eisschrank schnell ihres Vermögens verlustig, Toxine zu produciren. Abel fand Löffler'sche Stäbchen an den Steinen eines Baukastens, mit welchem 6 Monate vorher ein Diphtheriekind gespielt hatte. Ferner wurden dieselben getroffen: auf verunreinigter Bettwäsche, am Rande eines Trinkglases, im Haar, an den Schuhen von Krankenpflegerinnen u. s. w. In Gelatineculturen bleiben sie nach der Angabe des Entdeckers bis zum 331 Tage am Leben. Eingetrocknete und im Dunkeln aufbewahrte diphtheritische Membranen geben noch nach Monaten Culturen.

Thierpathogene Eigenschaften des Diphtheriebacillus. Bei Thieren kommt unter natürlichen Verhältnissen Diphtherie nicht vor; die sogen. spontane Hühner-, Tauben- etc. Diphtherie sind ätiologisch differente Krankheiten.

Diphtheriebacillen erzeugen in der vorher verletzten Vagina oder Conjunctiva von Meerschweinchen, in der Trachea von Meerschweinchen und Kaninchen bei Einbringung nach der Tracheotomie echte diphtheritische Pseudomembranen unter Vermehrung der aufgebrachten Bacillen. Die meisten Vögel, besonders Tauben und Hühner, dann junge Hunde, Kaninchen, ganz besonders aber Meerschweinchen sind empfänglich für den Diphtheriebacillus. Bei subcutaner Application erzeugt derselbe zuerst rein örtliche Veränderungen: mehr oder minder ausgedehntes hämorrhagisches Oedem des Unterhautzellgewebes; dann entstehen unter Fieber pleuritische Ergüsse, Schwellung und Röthung der Nebennieren, Blutungen in das Gewebe der Lymphdrüsen und es tritt bei sinkender Temperatur nach 24—48 Stunden der Tod ein. Ist die Virulenz des Bacillus eine geringere, so zieht sich die Krankheit in die Länge, sie kann 3, 4 und 5 Tage und selbst einige Wochen dauern; bei den weniger empfänglichen Kaninchen ist der langsame Verlauf die Regel. Es treten in diesem Falle echte diphtheritische Lähmungen, zuerst an den hinteren Extremitäten des Thieres, dann an den vorderen und an der Nackenmuskulatur auf. Nach starker Abmagerung erfolgt der Tod. Bei der Autopsie findet man fettige Degeneration an Leber und Nieren, ferner myelitische und neuritische Veränderungen. Bei weiterer Verminderung der Virulenz treten die Allgemeinsymptome (Fieber) und die entfernteren Erscheinungen (Pleuritis, Lähmungen) immer mehr zurück; das Thier kann nach Ueberstehen der localen Entzündung, die in Hautnekrose endigt, zur Heilung kommen.

Physiologie der Thierkrankheit. Die Bacillen bleiben, mag die Virulenz eine hohe oder geringe sein, am Orte ihrer Einverleibung liegen, sie dringen in der Regel nicht weiter in den Organismus ein. Eine Vermehrung der Bacillen an der Injectionsstelle geht nur in geringem Umfange und nur Anfangs, in den ersten 6—8 Stunden vor sich; später nimmt die Zahl der Bakterien eher ab; doch können dieselben

lange am Leben bleiben; sie sind noch nach Wochen unter den nekrotischen Hautpartien an der Injectionsstelle lebend wieder aufgefunden worden. Die Allgemeinerkrankung des Thieres kommt ausschliesslich durch das von den Bakterien producirte Gift, das Diphtherievirus, zustande. Die Diphtheriebacillenerkrankung der Thiere ist eine rein toxische. Wenn man das blosse Gift ohne die Bacillen dem Thiere einverleibt, so entstehen, von den Pseudomembranen abgesehen, ganz die gleichen Krankheitserscheinungen, vor allem dieselben Lähmungen, wie nach Impfung mit den Bacillen selbst. Als Giftlösung benutzt man bei der experimentellen Vergiftung der Thiere eine mehrere Wochen alte Bouilloncultur, die nach dem ursprünglichen Umschlagen in die saure Reaction bereits wieder alkalisch geworden und die durch Filtration durch Thonfilter (Chamberland-sche Filter, bei denen die bakterienhaltige Flüssigkeit unter positivem Druck steht, oder Kitasato'sche Thonkerzen, bei denen eine Ansaugung des Filtrats stattfindet) von den Bakterien befreit worden ist. Statt des Filtrirens genügt es, die Bacillen in der Cultur durch Zusetzen von Carbolsäure im Verhältniss von 0,5 pCt. einfach abzutödten.

Ueber die Bemühungen aus dem toxinhaltigen Bouillonfiltrat das Gift selbst chemisch rein dazustellen ist oben (S. 15) bereits berichtet. Brieger und Boer sind in der Darstellung des Diphtherietoxins bisher am weitesten gelangt. Sie versetzen zunächst das toxinhaltige Filtrat mit dem zweifachen Volumen einer 1 proc. Zinkchloridlösung. Der entstehende Niederschlag wird mit 3- resp. 6 proc. Ammoniumbicarbonatlösung durchgeschüttelt und soviel Ammoniumphosphat zugesetzt, bis vollständige Lösung erfolgt; dann wird durch Zinkphosphat eine feine weisse Trübung gebildet. Zur Befreiung vom Metallniederschlag wird durch gehärtete Filter filtrirt, gut ausgewaschen und das Filtrat mit Ammoniumsulfat gesättigt. Man bekommt so einen Niederschlag, der das Diphtherietoxin quantitativ enthält. Ein Theil des dem Toxin an-

haftenden Peptons wird durch Lösen in Wasser und Fällen mit Natriumsulfat noch entfernt, doch lässt sich das Eiweiss auch durch fortgesetzte Reinigungsproceduren nicht vollständig eliminiren. Brieger und Boer haben deshalb die Diphtheriebacillen auf dialysirtem Menschenurin gezüchtet und aus diesem eiweissfreien Nährboden nach den eben beschriebenen Methoden ein pepton- und eiweissfreies Toxin dargestellt. Dasselbe tödtete die Thiere mit charakteristischem Sectionsbefund. Es giebt keine der landläufigen Eiweissreactionen, wird durch reducirende Substanzen nicht beeinflusst, dagegen beinahe augenblicklich durch oxydirende Stoffe vernichtet. Auch Säuren zerstören das gereinigte Toxin von Brieger und Boer, schwache Alkalien dagegen nicht.

Durch concentrirtes Ammoniumchlorid vermag man, wie Brieger und Boer weiter gezeigt, die Bakterienleiber vollständig von dem specifischen Gifte zu befreien. Pulvert man nun die so behandelten Leiber und spritzt geringe Mengen derselben in Wasser suspendirt Meerschweinchen ein, so gehen diese unter Nekrotisirung und Eiterung an der Infectionsstelle zu Grunde. Die Leibessubstanz der Bacillen ist also noch Träger eines nekrotisirenden Giftes.

Beziehung der Bacillen zur menschlichen Diphtherie. Der Diphtheriebacillus ist in allen Fällen von Diphtherie in den diphtheritischen Membranen, bei Mandeldiphtheritis in der ganzen Mundhöhle zu finden. Er liegt oberflächlich, meist in grosser Zahl; in die Tiefe dringt er selten vor. Im Körper des Diphtheriekranken ist der Bacill beinahe niemals an irgend einer anderen Stelle, als in der Pseudomembran nachgewiesen, vor allem niemals im Blute; nur in der Leiche an Diphtherie Gestorbener ist er mehrmals auch im Blute und in den Organen gefunden worden. Es ist danach auch die menschliche Diphtherie als toxische Infectionskrankheit anzusehen. Der Bacill ist nur die Ursache des localen Processes, die Allgemeinerscheinungen (Fieber, Lähmungen etc.) sind auch beim Menschen durch die Resorption giftiger Stoffwechselproducte des Bacillus bedingt. Die locale Wirkung

des Diphtheriebacillus ist die Nekrotisirung des Epithels und der obersten Schleimhautschicht, die zur diphtheritischen Membran umgewandelt werden. Diese echte diphtheritische Entzündung kommt — von der Wirkung gewisser Gifte abgesehen (z. B. Dickdarmdiphtherie bei Quecksilbervergiftung) — nicht ohne Diphtheriebacillen zu Stande. Aber der Diphtheriebacillus ruft keineswegs immer, wenn er im Körper vorhanden ist, eine solche nekrotische Entzündung hervor. Er ist wiederholt auch bei der Rhinitis fibrinosa und dann bei der Conjunctivitis crouposa, die von der Diphtherie der Conjunctiva klinisch durchaus verschieden ist, angetroffen worden. In diesen Fällen haben die Diphtheriebacillen also einfach eine croupöse Exsudation ohne Nekrose veranlasst. Schliesslich hat Löffler bereits virulente Diphtheriebacillen in einem Falle im Munde eines gesunden Kindes nachgewiesen, ein Befund, der seitdem von anderer Seite gleichfalls gemacht wurde. Der Diphtheriebacillus kann also unter Umständen in virulentem Zustande auf Schleimhäuten vegetiren, ohne dass diese überhaupt erkranken.

Mischinfection beim Menschen. Der Diphtheriebacillus findet sich selten allein in den Membranen, er wird meist mit Streptokokken, auch mit Staphylo-, Pneumokokken und Coli commune zusammen angetroffen; es ist wohl sicher, dass die schweren eitrigen und septischen Erscheinungen mancher Fälle von Diphtherie auf Rechnung einer derartigen Mischinfection mit besonders virulenten Streptokokken zu setzen sind. Für diese Frage ist auch die Feststellung von Roux und Yersin von Interesse, dass abgeschwächte Diphtheriebacillen durch gemeinschaftliche Ueberimpfung mit virulenten Streptokokken wieder bösartig zu machen sind.

Ein **saprophytisches Vorkommen der Diphtheriebacillen** ausserhalb des menschlichen Organismus ist bisher nicht nachgewiesen.

Pseudodiphtheriebacillen. Hofmann Wellenhof und unabhängig von ihm Löffler züchteten bereits im Jahre

1887 einen dem specifischen Diphtheriebacillus ausserordentlich ähnlichen Mikroorganismus, den Löffler als Pseudodiphtheriebacillus bezeichnete. In der Folgezeit mehrten sich die Angaben über den Befund dieses oder ganz ähnlicher Stäbchen, so dass jetzt eine ganze Reihe von Pseudodiphtheriebacillen aus Anginen, aus Rhinitiden, aus der gesunden Schleimhaut von Mund, Rachen, Nase, von der Haut und deren Affectionen gewonnen, bekannt sind. Die Verwirrung wurde noch grösser, als auch die Xerosebacillen hierher gezählt wurden und als sich später herausstellte, dass dieselben auch auf der normalen Conjunctiva zu treffen wären.

Der Pseudodiphtheriebacillus bietet denselben Formenwechsel dar, wie der echte Diphtheriebacillus; die kurze Form soll häufiger vorkommen, doch ist dies keineswegs immer der Fall. Nach M. Neisser verhalten sich die Pseudodiphtheriebacillen bei Anwendung der Doppelfärbung mit essigsaurem Methylenblau und Vesuvin vollständig negativ. Nur bei einzelnen Xerosestämmen nehmen ganz seltene Exemplare die Färbung an. Man muss bei Anstellung dieser Farbenreaction sich genau an die Bedingungen halten, die wir oben (S. 206) angegeben haben, denn für mehrere Tage alte Culturen gilt dies Unterscheidungsmerkmal nicht. Weiter bietet das Klatschpräparat von sechsstündigen Serumculturen (s. S. 207) nach Neisser ein brauchbares differentialdiagnostisches Hülfsmittel. Die Pseudodiphtheriebacillen sind nicht typisch gelagert, sie weisen nach dieser kurzen Zeit nicht die gleichmässig schlanken, ziemlich langen Formen auf. Die Xerosebacillen entwickeln sich in 6 Stunden nur wenig, sie kleben so fest am Nährboden, dass im Klatschpräparat keine typischen Haufen in die Erscheinung treten. Die Stäbchen besitzen Verdickungen, Auftreibungen, kurzum sehen älter aus, als sechsstündige, auf Serum gewachsene echte Diphtheriebacillen auszusehen pflegen. Im Gelatinestich bilden die Pseudodiphtheriebacillen kleine Colonien, die sich auf der Oberfläche ausbreiten und nach 2 Tagen rasch grösser werden; auf Agarstrich grauweisse grosse Colonien, die bald erhabene breite Auflagerungen erzeugen, während

beim Löffler'schen Bacillus die Entwicklung sich nur wenig vom Impfstrich entfernt. Auf Serum werden die Colonien bald grösser, heller und weicher als die des Diphtheriestäbchens. Bouillon zeigt Bodensatz, Klärung nach 3 Wochen. Auf alkalischer Kartoffel geringes, in Milch und Ei gutes Wachsthum. Keine Milchgerinnung. Die Xerosebacillen zeigen auf allen Nährböden nur geringe Entwicklung.

Die Pseudodiphtheriebacillen produciren bei ihrem Wachsthum in gewöhnlicher Bouillon meist keine Säure; vereinzelte Stämme bilden minimale Mengen und nur eine Cultur von Xerosebacillen wird von Neisser erwähnt, die eine so grosse Aciditätszunahme aufwies, wie sie bei Diphtheriebacillen beobachtet wird.

Im Grossen und Ganzen sind die Pseudodiphtherie- und Xerosebacillen für Meerschweinchen nicht pathogen, allein es giebt nach Spronck und C. Fränkel einige Arten, die eine gewisse Virulenz (Oedembildung, und nach Einverleibung von 3 ccm Gewichtsabnahme etc.) für diese Thiere besitzen. Gegen die Wirkung dieser Pseudobacillen liessen sich die Meerschweinchen durch vorhergehende Einspritzung von Diphtherieheilserum nicht schützen. Die genannten Autoren zogen daraus den Schluss, dass Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen nicht identisch seien. Roux und Yersin vertreten dagegen die Ansicht, dass der Pseudodiphtheriebacillus einen abgeschwächten oder zur Zeit nicht virulenten Diphtheriebacillus darstelle. Diese Ansicht hat noch heute Anhänger, die sich dabei auf den Nachweis stützen, dass bei jeder echten, schweren Diphtherie neben virulenten stets auch unvirulente Diphtheriebacillen vorkommen. Der Diphtheriebacillus würde dadurch in eine gewisse Analogie mit dem Pneumokokkus treten, der ebenfalls ein häufiger Bewohner der gesunden Mundhöhle ist.

Die Empfänglichkeit des Menschen für die Diphtherie kann bei der Möglichkeit des Vorkommens von Diphtheriebacillen auf den Schleimhäuten Gesunder als eine grosse nicht angesehen werden; es bedarf augenscheinlich einer be-

sonderen Disposition der Schleimhäute oder besonderer Virulenz der Bacillen zum Zustandekommen der Erkrankung. Die ersten Lebensjahre haben eine entschieden grössere Empfänglichkeit als Erwachsene; vom 5.—6. Jahre ab aber wird dieselbe geringer.

Infectionspforte für den Diphtheriebacillus kann jede Schleimhaut werden, die der Nase, des Rachens und Kehlkopfes, wie die der Vagina, der Conjunctiva etc., ferner jede Wundfläche. Die Mehrzahl der Diphtherieerkrankungen lässt sich auf eine directe Berührung mit Diphtheriekranken zurückführen. Die Diphtheriebacillen können dabei in den Rachen, wo die Infection am häufigsten stattfindet, sowohl mit der Nahrung, wie auf dem Wege der Athmung hineingelangen. Auf grosse Entfernungen hin kann der Diphtheriepilz durch die Luft jedenfalls nicht übertragen werden; er wurde in der Luft niemals nachgewiesen und ist auch gegen Eintrocknung in dünner Schicht ziemlich empfindlich. In dicker Schicht halten sich die Bacillen allerdings bis 4 Monate hindurch, bei unvollständiger Austrocknung bis 7 Monate lebendig. Wahrscheinlich wird der Bacill unmittelbar durch die vom Kranken ausgehusteten Membrantheilchen übertragen. In manchen Fällen sind Ess- und Trinkgeschirre, Taschentücher, Spielsachen etc. von diphtheriekranken Kindern und Reconvalescenten die Uebermittler der Krankheitskeime. Auch beim Küssen können die Kinder von Erwachsenen, die vielleicht nur an einer harmlosen, klinisch nicht als diphtheritisch gekennzeichneten Angina leiden, inficirt werden. In anderen Fällen gelingt der Nachweis einer directen Ansteckung absolut nicht und bisweilen erscheint eine solche geradezu als ausgeschlossen; so wenn in einem Dorfe, das von jeder Berührung mit der Aussenwelt abgeschlossen war, ein erster Fall von Diphtherie zum Ausbruch kommt. Es bleibt dann nur übrig anzunehmen, dass die Diphtheriebacillen doch von einem Diphtheriefalle, der klinisch als gutartige Angina verlief und gar nicht in den Verdacht der Diphtherie gerathen ist, oder von einem bereits geheilten Falle, bei dem die Ba-

cillen noch längere Zeit nach dem Verschwinden aller Symptome vorhanden sein können (s. S. 231), eingeschleppt sind; oder aber ein Zusammtreffen besonderer Umstände hat im Sinne der Theorie von Roux und Yersin Pseudodiphtheriebacillen, die im Munde des betreffenden Individuums lebten, mit Virulenz begabt. Welche Umstände dies bewirken können und ob dies überhaupt möglich, wissen wir noch nicht. Dagegen wissen wir aus dem oben erwähnten Befunde virulenter Bacillen im Munde eines gesunden Kindes, dass zum Zustandekommen der Diphtherie auch bei der Infection mit echten, von einem Diphtheriefall stammenden Bacillen eine gewisse Disposition, eine Läsion der Schleimhaut oder ähnliches vorhanden sein muss.

Methodik und Werth der bakteriologischen Diagnose der Diphtherie. Jede Halsentzündung ist auf Diphtheriebacillen zu untersuchen und bei positivem Befund ärztlich und sanitätspolizeilich als Diphtherie zu behandeln (gerade so wie jede Diarrhoe mit Kommabacillen als Cholera behandelt wird), denn der leichteste Fall von diphtheritischer Angina kann Veranlassung zu schweren Infectionen abgeben.

Für die Diagnose genügt in manchen Fällen die blosse mikroskopische Untersuchung des Schleims oder der Membran im gefärbten Deckglaspräparat. Die Doppelfärbung nach M. Neisser, die für das Präparat aus der Cultur so charakteristisch ist, „erwies sich für das Originalpräparat nicht als unbedingt günstig.“ Ist das einfach oder doppelt gefärbte Präparat nicht völlig überzeugend, so muss sich die culturelle Untersuchung anschliessen.

Man entnimmt mit der ausgeglühten Pincette oder direct mit einer starken Platinöse ein Stückchen der diphtheritischen Membran oder man drückt ein sterilès Wattebäuschchen, ein steriles Schwämmchen auf die zu untersuchende verdächtige Stelle und streift mit 6—8 Strichen über eine Löffler'sche Blutserumplatte. Steht eine solche nicht zur Verfügung, so impft man hintereinander 3—5 schräg erstarrte Blutserum-

oder Glycerinagarröhrchen. Platten und Röhrchen werden in den Brütofen bei 37° (nach M. Neisser am besten bei 34 bis 35°) gesetzt.

In den ersten Strichen resp. den ersten Röhrchen liegen die Colonien zu dicht, sie confluiren; in den letzten sind sie vereinzelt; diese werden weiter untersucht. Es wird auch empfohlen, die Membran vor dem Ausstreichen einige Minuten in 2proc. Borsäurelösung zu schwenken, wodurch ein grosser Theil der accidentellen saprophytischen Bakterien beseitigt und bereits in den ersten Impfstrichen eine Trennung der einzelnen Colonien erzielt wird.

Von der Serumplatte werden nach 6--8 Stunden Klatschpräparate angefertigt; bekommt man die oben (S. 207) beschriebenen typischen Häufchen zu Gesicht, dann darf eine positive Diagnose gestellt werden; mit der negativen Diagnose aber soll man nach 6 Stunden noch recht vorsichtig sein (M. Neisser). Nach 18—20 Stunden mache man immer ein Ausstrichpräparat und behandele nach der oben genau angegebenen Doppelfärbungsmethode (S. 206). Typische Körnchen in typischen Stäbchen sind als beweisend anzusehen; doch warnt Neisser selbst davor, sich bis zur Bestätigung seiner Angaben durch zahlreichere Nachuntersucher allein auf die Doppelfärbung zu verlassen. Begnügt man sich nach den älteren Methoden mit der einfachen Färbung eines gewöhnlichen Deckglaspräparates von einer Löffler'schen Serumplatte resp. Röhrchen, so muss man sich immer der Möglichkeit der Verwechslung mit Pseudodiphtheriebacillen bewusst sein. Man muss dann genau alle die oben eingehend dargelegten Merkmale prüfen, die für Diphtherie oder für Pseudodiphtherie sprechen. Ein einziges Merkmal darf für die Diagnose nicht den Ausschlag geben; erst das Zusammentreffen aller entscheidet. Sehr häufig muss das Thierexperiment herangezogen werden, um zu unterscheiden, ob die Bacillen virulent sind oder nicht. Im ersteren Falle handelt es sich wohl ausnahmslos um echte Löffler'sche Stäbchen.

Immunität und specifische Therapie. Die Diphtherie kann ein und dasselbe Kind mehrmals befallen; sie gehört nicht zu den Krankheiten, die dauernde Immunität hinterlassen, eher zu denen, die zur Wiedererkrankung disponiren. Dennoch ist es sicher, dass nach der Heilung der Diphtherie temporär eine gewisse Immunität besteht. Das beweisen die Befunde von Escherich, Klemensiewicz u. A., welche bei Kindern in der Reconvalescenz von Diphtherie immunisirende Fähigkeit des Blutserums nachweisen konnten.

Die Immunisirung von Versuchsthieren gegen Diphtherie gelingt leicht; Behring, später Roux führten sie in grossem Maassstabe bei Pferden aus durch Vorbehandlung mit Diphtherietoxin, dessen Giftigkeit durch Zusatz von Jodtrichlorid oder Jodjodkaliumlösung abgeschwächt war. Durch Einverleibung immer grösserer Mengen von Diphtheriegift wurde die Immunität dieser Thiere zu sehr hohen Graden gesteigert.

Im Nachfolgenden lassen wir das Beispiel eines von Roux immunisirten Pferdes folgen. Dasselbe ist dem Lehrbuch von Macé entlehnt. Zum Verständniss desselben sei bemerkt, was übrigens bereits aus unseren Darlegungen über die Physiologie der Krankheit (S. 210) hervorgeht, dass Toxin gleichbedeutend ist mit Filtrat der Bouilloncultur oder mit einer Cultur, in der die Bacillen durch Carbolsäurezusatz im Verhältniss von 0,5 pCt. abgetödtet sind.

Tag.	Einspritzung von	Toxin mit Jodjodkaliumzusatz	
1.	1/4 ccm	1 : 10	Keine Reaction.
2.	1/2 „	1 : 10	do.
4., 6., 8.	1/2 „	1 : 10	do.
13., 14.	1 „	1 : 10	do.
17.	1/4 „	Reines Toxin	Leichtes Oedem, ohne Fieber.
22.	1 „	do.	do.
23.	2 „	do.	do.
25.	3 „	do.	do.
28.	5 „	do.	do.
30., 32., 36.	5 „	do.	do.

Tag.	Einspritzung von	Toxin mit Jodjodkaliumzusatz	
39., 41.	10 ccm	Reines Toxin	Leichtes Oedem, ohne Fieber.
43., 46., 48., 50.	30 „	do.	Ausgesprochenes Oedem, nach 24 Stunden verschwunden.
53.	60 „	do.	do.
57., 63., 65., 67.	60 „	do.	do.
72.	90 „	do.	do.
80.	250 „	do.	do.

Man kann zu den ersten Einspritzungen auch gleich ganz kleine Dosen reinen Toxins verwenden. Manche Pferde ertragen von Anbeginn 1 ccm eines Toxins, von dem $^1/_{10}$ ccm ausreicht, um ein Meerschweinchen von 300 g innerhalb 48 Stunden zu tödten. Die Immunität kann als gut gefestigt angesehen werden, wenn das Thier 60—70 ccm dieses Toxins erhalten hat; es lassen sich dann ohne Schaden viel grössere Dosen injiciren. Zur Gewinnung des Diphtherieserums benützt man am zweckmässigsten Pferde, einmal weil diese sehr leicht zu immunisiren sind und dann, weil man sie ungezählte Male zur Ader lassen kann.

Für die Immunisirung der Thiere muss man eine Normalgiftlösung zur Verfügung haben, von der man auszugehen hat und die man als Maassstab zu Vergleichen zu benutzen vermag. Behring nennt jetzt diejenige Diphtherielösung Diphtherienormaltoxin, die in 1 ccm die tödtliche Minimaldosis für 100 Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht enthält. Für dieses Normalgift hat er die Abkürzung DTN^1 eingeführt und er bezeichnet ein 10mal stärkeres Gift als DTN^{10}, ein 10mal schwächeres als $\frac{DTN}{10}$. Da man nicht immer Meerschweinchen von 250 g Gewicht zur Verfügung haben kann, wird die so wichtige letale Minimaldosis nicht auf das ganze Versuchsthier, sondern auf ein Gramm lebend Körpergewicht berechnet. Um diese Verhältnisse auch in einfachen Zeichen auszudrücken, bezeichnet

Behring das ganze Thier mit $\mathfrak{M}$, ein Gramm lebend Körpergewicht mit M. Das jedesmalige Gewicht des Meerschweinchens wird dem $\mathfrak{M}$ in kleiner Schrift oben beigefügt (so ist z. B. $\mathfrak{M}^{280}$ = einem Thier von 280 g Gewicht). Die letale Minimaldose für 1 g Körpergewicht, also für 1 M wird durch Vorsetzung des + Zeichens gekennzeichnet. + 1500 M drückt diejenige Toxinmenge aus, die eben genügt, um 6 Meerschweinchen vom Gewicht 250 zu tödten. 1 ccm DTN^1 bringt 100 $\mathfrak{M}^{250}$ zu Fall, ist also gleich + 25000 M, d. h. enthält 25000 minimale letale Dosen für je 1 g lebend Meerscheinchengewicht. Vom 10fachen Diphtherienormaltoxin DTN^{10} ist 1 ccm = + 250000 M; 1 ccm $^1/_{10}$ Normalgift $\frac{DTN}{10}$ = + 2500 M. Um stark wirkendes Diphtheriegift zu erhalten, muss man selbstverständlich hochvirulente Diphtheriebacillen zu den Bouillonculturen verwenden. Man ist in Folge dessen sehr häufig vor die Aufgabe gestellt, die Virulenz des Löffler'schen Bacillus zu verstärken. Ein Diphtheriebacillus, der vollständig seiner giftbildenden Eigenschaften verlustig gegangen ist, kann durch keines der bisher bekannten Verfahren wieder bösartig gemacht werden. Ist noch eine Spur Virulenz vorhanden, dann lässt sich dieselbe durch wiederholte Passage durch das Thier verstärken. 6—8 Stunden nach der Injection entnimmt man aus dem localen Oedem eine Probe und legt damit eine Cultur an, die dann zur Impfung eines neuen Thieres dient. Roux und Yersin erhöhten und beschleunigten die Giftbildung der Löffler'schen Bacillen, indem sie dieselben in niedriger Bouillonschicht züchteten, durch welche constant feuchte Luft strömt. In zuckerhaltigen Nährböden entwickelt sich der Diphtheriebacillus recht üppig, bildet jedoch erheblich geringere Mengen von Toxin.

Sind die Pferde genügend hoch immunisirt, so werden ihnen 8 bis 10 Tage nach der letzten Injection mit einem Troicart 5—6 Liter Blut aus der Jugularis entnommen, das nach dem Absetzen auf dem Eisschrank ein klares Serum liefert. Das Serum zeigt 8—10 Tage nach der Gifteinspritzung

das Maximum seiner Wirksamkeit. Wird das Blut früher entnommen, so erweist sich das Serum erheblich schwächer. Nach der Periode des Maximums, die einige Tage anhält, tritt eine allmälige Abnahme ein, welche bis zum völligen Schwund der Antitoxine führen kann, wenn nicht unterdess neue Toxineinspritzungen gemacht werden. Zwecks Conservirung wird das Heilserum mit Carbolsäure im Verhältniss von 0,5 pCt. versetzt (Behring, Höchster Serum) oder mit 0,4 pCt. Trikresol (Aronsohn, Schering'sches Serum), oder mit einem Stückchen Kampher (Institut Pasteur). Wir haben im allgemeinen Theil bereits angegeben, dass Gift und Gegengift im Reagensglase gemischt sich gegenseitig in ihrer Wirksamkeit aufheben, so dass sie, gemeinschaftlich dem Meerschweinchen eingespritzt, keine Krankheitssymptome nach sich ziehen. Bei dieser gegenseitigen Einwirkung lässt sich eine gesetzmässige Proportionalität nachweisen. Bei der Berechnung des Immunisirungswerthes des Heilserums gingen Behring und Ehrlich nicht von der einfachen letalen Dosis, sondern vom 10fachen Multiplum derselben aus. Sie nennen Normalserum dasjenige Diphtherieserum, von dem 0,1 ccm genügt, um die 10fache letale Diphtheriegiftdose zu neutralisiren, so dass ein Meerschweinchen von 250 g die Einspritzung ohne Schaden erträgt. 1 ccm dieses Serums repräsentirt die Normalantitoxineinheit. Die weitere Berechnung ergiebt sich hieraus in einfacher Weise. Ein Serum z. B., das mit 0,01 die 10fache Letaldose balancirt, ist ein 10faches Normalserum, d. h. 1 ccm enthält 10 Normalantitoxineinheiten. Genügen bereits 0,001 ccm eines Serums, so ist dasselbe ein 100faches Normalserum, enthält also in 1 ccm 100 Normalantitoxineinheiten.

Behring hat in letzter Zeit eine neue Berechnungsmethode eingeführt. Er nennt Diphtherienormalantitoxin DAN^1 dasjenige Serum, welches mit einem Cubikcentimeter einen Cubikcentimeter Diphtherienormalgift $DTN^1 = +25000$ M neutralisirt; er setzt diesen Werth direct in Meerschweinchengrammgewicht M um, indem er einfach das Minuszeichen vorsetzt. DAN^1

also gleich —25000 M, d. h. man ist in der Lage mit 1 ccm Diphtherienormalantitoxin die tödtliche Dose für 25000 g Meerschweinchen zu neutralisiren. Wie leicht ersichtlich, stimmt diese Berechnungsweise vollständig mit der erstgenannten überein. Dort erreichte man mit 0,1 ccm Serum die Unwirksamkeit der 10fachen Minimaldose und hier mit 1,0 Serum die der 100fachen Letaldose für das typische Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht.

Roux berechnet den Immunisirungswerth auf ganz andere Weise. Er bestimmt, wie viel Serum 12—24 Stunden vorher injicirt werden muss, um Meerschweinchen gegen diejenige letale Dosis von Diphtheriebacillen oder Diphtheriegift zu immunisiren, die sonst das Thier in höchstens 30 Stunden zu Fall gebracht haben würde. Er versteht dann unter Werthigkeit des Serums diejenige Zahl, welche ausdrückt, wie sich die Menge des Serums zum Körpergewichte des Meerschweinchens verhält. Ein Immunisirungswerth 20000 besagt also, dass man von diesem Serum einem Meerschweinchen den 20000sten Theil seines Körpergewichtes einspritzen muss, um es gegen die in 30 Stunden tödtende Menge von Diphtheriecultur oder Gift zu schützen.

Spronck hat eine besondere Formel angegeben, um die Imunisirungseinheiten von Roux in die von Behring umzurechnen. $B = \frac{R}{500}$, d. h. man braucht die Roux'sche Zahl nur durch 500 zu dividiren, um die Behring'schen Einheiten zu erhalten.

Im diesjährigen klinischen Jahrbuch ist eine Arbeit von Ehrlich über die Werthbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen erschienen, über die wir wegen ihrer grundlegenden Bedeutung ausführlich berichten müssen. Ehrlich geht, um einen ausreichend constanten Maassstab und ein Serumeinheitsmaass zu haben, das vor dem zersetzenden Einfluss von Wasser, Sauerstoff, Licht, Wärme geschützt ist, von einem der trockenen Diphtheriesera Behring's aus, die jetzt in den Höchster Farbwerken hergestellt

werden. Dasselbe enthält im Gramm 1700 Immunisirungs- oder Normalantitoxineinheiten; es wird in einem kleinen Apparat aufbewahrt, der aus zwei communicirenden Glasröhren zusammengesetzt ist, von denen die eine das Pulver, die andere als wasserentziehende Substanz Phosphorsäureanhydrid enthält. Das Ganze wird auf das Sorgfältigste luftleer gepumpt und an dunklem, kühlen Ort aufbewahrt. Jedes Röhrchen enthält 2 g Serumpulver; zum Gebrauch werden dieselben in 200 ccm einer Kochsalz- (10 pCt.) Glycerin- (50 bis 80 pCt.) Mischung gelöst. 1 ccm der 17fachen Verdünnung dieser letzteren Lösung stellt dann die Immunisirungs- oder Normalantitoxineinheit dar. Versetzt man nun diese Immunisirungseinheit mit wachsenden Quantitäten von Diphtherietoxin, so ist man in der Lage zwei Grenzwerthe (L = Limes) zu bestimmen, die für die Charakterisirung des Toxins ausserordentlich wichtig sind. Der erste (L_0) bedeutet diejenige Giftmenge, welche von dem Serum neutralisirt wird, so dass die Injection des Gemisches vom Meerschweinchen ohne Schaden ertragen wird. Der zweite Grenzwerth (L_+) stellt die Menge dar, bei welcher trotz der Anwesenheit des Antikörpers ein so starker Toxinüberschuss in Action tritt, dass das Meerschweinchen innerhalb 4 Tagen eingeht. Nach den bisherigen Annahmen sollte L_0 ungefähr 100 letale Dosen aufweisen, denn wie oben auseinandergesetzt, neutralisirt die Antitoxineinheit DAN[1] die Toxineinheit DTN[1], d. h. 1 ccm desjenigen Giftes, von welchem 0,01 ein Meerschweinchen von 250 g tödtet. Und die Differenz D zwischen den beiden Grenzwerthen L_0 und L_+ sollte eigentlich gleich sein der minimalen letalen Giftdose. Diese Annahmen aber treffen, wie Ehrlich in ausserordentlich mühseligen Versuchen dargethan, nicht zu. L_0 schwankt zwischen 27 und 109 Giftdosen und D zwischen 1, 7 und 28. Ehrlich war bereits früher auf Grund von Versuchen mit Tetanus zu der Anschauung gekommen, dass man Tetanustoxin durch Einleiten von Schwefelkohlenstoff in eine ungiftige Modification umwandeln könne, die aber noch befähigt ist, im Reagensglas

sowohl, als auch im Thier die Antikörper zu binden. Die spontane Abschwächung des Diphtheriegiftes nun, die so häufig auftritt, ohne dass dabei der Neutralisationswerth die geringste Einbusse erleidet, führt Ehrlich auf eine ähnliche Umwandlung eines Theils des Toxins in solche Giftmodificationen zurück, für welche er den Namen Toxoide vorschlägt. Die Toxoide theilt Ehrlich in 3 Gruppen ein: 1. Protoxoide, die sich leichter mit dem Antitoxin verbinden, als das Toxin; 2. Syntoxoide, welche gleiche Affinität aufweisen; und 3. Epitoxoide, welche eine geringere Verwandtschaft für das Antitoxin besitzen. Da Protoxoide und Syntoxoide grössere oder gleiche Affinität zum Antikörper haben, wie das Toxin, so können sie durch das letztere aus ihrer Verbindung mit dem Antitoxin nicht verdrängt werden. Besteht also das neutrale Toxinantitoxingemisch L_0 aus Toxinen, Pro- und Syntoxoiden, so bekommt man L_+ durch das Hinzufügen der einfachen tödtlichen Dosis, oder was dasselbe besagt, D, die Differenz zwischen L_0 und L_+, ist gleich dieser Letaldose. Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn Epitoxoide vorhanden sind. Diese müssen zunächst durch das hinzugefügte Toxin verdrängt werden und dann muss darüber hinaus noch eine einfache Gifteinheit vorhanden sein, um L_+ zu erreichen, um das Thier zu tödten. D entspricht also hier den Epitoxoideinheiten plus einer Gifteinheit. In jeder normalen Giftbouillon sind die 3 Toxoide enthalten; ihr Schema lässt sich so wiedergeben: Diphtheriebouillon = x Toxoide (Pro- und Syntoxoide) + y Toxin. + z Epitoxoid. L_0 dann = x Toxoid gesättigt + y Toxin gesättigt + z Epitoxoid gesättigt. Um die Aequivalente α an Toxin zu bestimmen, braucht man nur festzustellen, wie viel tödtliche Dosen in L_0 vorhanden sind. L_+ entspricht dann dem Schema: x Toxoid gesättigt + (y + z) Toxin gesättigt + 1 Toxin frei + z Epitoxoid frei. Die Anzahl der Epitoxoide β beträgt, wie wir eben gesehen, D—1, aber nur in dem Falle, dass die Bouillon bloss aus Toxin und Epitoxoid zusammengesetzt ist. Sind noch weitere Toxoide vorhanden, so drückt

β einen relativen Werth aus und wird deswegen von Ehrlich als eine Function von β mit F (β) bezeichnet. Es stellt sich danach das Schema der Giftbouillon folgendermassen: x Toxoide + α Toxin + F (β) Epitoxoid.

Für die Mehrzahl der Diphteriegifte lässt sich durch Zusatz der einfachen Immunitätseinheit der Nachweis führen, dass ursprünglich in ihnen die verlangten 100 Giftdosen vorhanden waren. Die Abschwächung geht nun allmählich nach dem Princip der Drei- oder Zweitheilung vor sich. Von drei Toxinmolecülen gehen zwei in Toxoide über oder ein Toxin wandelt sich in gleiche Theile Toxoide und Toxin um. Es scheinen sich bei dieser in der Kälte vor sich gehenden Zersetzung keine Epitoxoide, die in den bei 37° gehaltenen Culturen immer vorkommen, sondern nur Pro- und Syntoxoide zu bilden. Bei Prüfung eines besonders prägnanten Giftes unmittelbar nach der Gewinnung bekam Ehrlich folgende Werthe: $L_+ = 100$ Giftdosen; $L_0 = 50$ Giftdosen. Das Gift war also halbwerthig und man musste deswegen die gewonnenen Zahlen mit 2 multipliciren. Der Werth von L_+ betrug dann 200 und das Schema der Bouillon entsprach der Gleichung: 50 Toxoide + 50 Toxin + 100 Epitoxoide. Durch diesen Nachweis, dass die Antitoxineinheit 200 Giftäquivalente sättigt, dass das Gift selbst sich dichotomisch abschwächt, liess sich ohne Schwierigkeit die früher räthselhafte Erscheinung erklären, dass bei eben dargestellten Giften häufig gerade 100 Toxinäquivalente von der Immunisirungseinheit neutralisirt werden.

Die Summe von Toxoiden, Toxinen und Epitoxoiden beträgt nach Ehrlich 200, ein Gift, das α Aequivalente Toxin und z Epitoxoid besitzt, muss also die Zusammensetzung aufweisen: (200 — α — z) Toxoide + α Toxin + z Epitoxoide. Man fügt die Immunisirungseinheit hinzu und bekommt so den Werth $L_0 = (200 - \alpha - z)$ Toxoid-Antitoxin + α Toxin-Antitoxin + z Epitoxoid-Antitoxin. Den L_+-Werth erhält man, wenn man dem neutralen Gemisch soviel von dem

Ausgangsmaterial hinzufügt, dass die z Epitoxoid-Antitoxine durch das Gemisch von Toxoid + Toxin zersetzt werden. Wie ersichtlich, muss dieser Zusatz $\alpha \cdot \frac{z}{200 - z}$ Gifteinheiten repräsentiren. Die epitoxoidalen Gifteinheiten sind eben als $\beta = D - 1$ ermittelt worden. Es ergiebt sich, dass $\beta = \alpha \cdot \frac{z}{200 - z}$ und $z = \frac{200 \cdot \beta}{\alpha + \beta}$ ist. Wenn man nach dieser Formel die Menge der Epitoxoide berechnet, so erhält man Werthe, die zu der für die I.-E. gefundenen Zahl 200 in den einfachsten Verhältnissen stehen, die Hälfte, ein Viertel, Achtel, oder ein Drittel, Sechstel davon betragen.

Auf Grund dieser Erfahrungen hat Ehrlich folgende Abänderungen der Instructionen über die Prüfung des Diphtherieheilserums beantragt, welche durch Erlass vom 29. März 1897 bestätigt worden sind.

I. „Als Maassstab für die Serumbestimmung dient ein unter Ausschluss von Sauerstoff und Wasser conservirtes Serumpulver von genau bekanntem Werth. Dasselbe befindet sich in genau abgemessenen Quantitäten in besonders gearbeiteten Vaccuumröhrchen. Die zur Zeit im Institut vorhandenen Apparate sind mit je 2 g eines Trockenantitoxins von 1700facher Stärke gefüllt.

II. Die Auflösung des Serums hat, um eine möglichste Haltbarkeit zu gewährleisten, in einem aus gleichen Theilen 10proc. Kochsalzlösung und Glycerin bestehenden Gemenge zu erfolgen. Es ist zunächst alle 3 Monate ein Röhrchen zu öffnen und eine neue Lösung herzustellen. Von dem zur Zeit im Institut aufbewahrten Trockenserum wird der Inhalt eines Röhrchens in 200 ccm des oben angegebenen Gemisches gelöst und so eine Testserumlösung von 17facher Stärke hergestellt.

III. Die jetzige Testgiftdosis wird mit Hülfe einer Immunitätseinheit ermittelt, wie eine solche z. B. in 1 ccm der 17fachen Verdünnung des in No. II erwähnten 17fachen Testserums enthalten ist. Es wird diese Serummenge mit stei-

genden Mengen Gift versetzt und durch eine möglichst genaue Versuchsreihe der Grenzwerth ermittelt, bei dem gerade ein den Tod des Versuchsthieres in den ersten 4 Tagen herbeiführender Giftüberschuss manifest wird. Das so ermittelte Giftquantum stellt die jetzige Prüfungsdosis dar. Mit der gleichen Serumdosis erfolgt zur genaueren Charakterisirung des Giftes die Bestimmung eines zweiten Grenzwerthes, welcher die Giftdose zu ermitteln hat, welche bei der Mischung mit der obigen Serummenge gerade neutralisirt wird.

IV. Die Bestimmung des Werthes eines Diphtherieheilserums erfolgt mittelst der nach No. III festgestellten Testgiftdosis in folgender Weise. Die betreffende Testgiftdosis, z. B. 0,355 eines jetzigen im Institut geprüften Giftes, wird mit 4 ccm einer dem angeführten Prüfungswerth entsprechenden Serummenge gemischt.

Da die Testgiftdosis auf 1 ccm des 1fachen oder 4 ccm des $^1/_4$fachen Normalserums eingestellt wird, wird bei einem Serum von xfacher Stärke die Serumverdünnung $^1/_4$ x sein müssen, also bei der Prüfung eines 100fachen Serums $^1/_{400}$ betragen.

V. Die erhaltene Mischung wird einem Meeerschweinchen von 250—300 g rein subcutan injicirt. Sterben bei der von den beiden Mitgliedern des Instituts ausgeführten Prüfung die Versuchsthiere innerhalb der ersten 4 Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke.

Sterben die Thiere innerhalb des 5. oder 6. Tages, so steht das Serum knapp an der Grenze des Zulässigen, und ist, um die voraussichtlich baldige Einziehung zu vermeiden, den Fabriken eine 5—10 pCt. betragende Aufbesserung zu empfehlen. Indurationen, die bei Versuchsthieren auftreten, sollen dagegen keinen Grund zur Beanstandung geben.

Von den gestorbenen Thieren ist eine Section vorzunehmen und insbesondere auf Complicationen mit vorher bestehenden Krankheiten (Tuberculose, Pseudotuberculose, Pneumonie) zu achten, die eine Ueberempfindlichkeit der Versuchsthiere bedingen können.

VI. Als Testgifte können sowohl flüssige wie feste Gifte verwandt werden, falls bei ihnen die in No. III definirten Grenzwerthe scharf zu ermitteln sind und die Differenz der beiden Grenzwerthe 15 einfache Todesdosen nicht überschreitet. Kommen flüssige, durch Toluol conservirte Gifte zur Verwendung, so soll dies nur geschehen, wenn durch längere Voruntersuchung die Haltbarkeit der Prüfungsconstanten erwiesen, wenn die Prüfungsdosis 1 ccm nicht überschreitet. Die Untersuchungen über die Qualitäten der Testgifte sind weiter fortzusetzen.

VII. Die Testgifte sind, wenn flüssig, allmonatlich durch das Culturverfahren auf Sterilität zu prüfen.

VIII. Das Testgift ist alle 6 Wochen mittelst der Testserumdosis neu zu bestimmen, indem jedesmal die Prüfungsdosis und der Glattwerth neu ermittelt wird. Sollte bei der Nachprüfung sich eine irgendwie erheblichere Abweichung der Prüfungsdosis herausstellen, so ist das Gift als in Zersetzung befindlich anzusehen und durch ein neues zu ersetzen.

IX. Die Fabrikationsstätten sind darauf aufmerksam zu machen, dass das Testgift in kleineren Quantitäten sich leicht zersetzt und dass insbesondere schon eine kurze Belichtung eine erhebliche Abschwächung hervorrufen kann. Es ist daher den Fabriken anzurathen, etwa alle 3. Wochen das Gift von neuem vom Institut zu beziehen."

Das Diphtherieheilserum wird in Deutschland an vier Stellen dargestellt, in den Höchster Farbwerken, in der Fabrik von Schering in Berlin, im Institut Pasteur der Stadt Stuttgart und in der Fabrik von Sthamer, Noack & Co. in Hamburg.

Die Höchster Farbwerke führen folgende Präparate:

250faches Serum.

No. 0	gelb . .	0,8 ccm	enthält	200	I.-E.[1])
„ 1	grün . .	2,4 „	„	600	„
„ 2	weiss . .	4 „	„	1000	„
„ 3	roth . .	6 „	„	1500	„

1) Immunisirungseinheiten.

/erthiges 500faches Serum.

;elb . .	1 ccm	enthält	500 I.-E.
weiss .	2 „	„	1000 „
roth . .	3 „	„	1500 „
violett .	4 „	„	2000 „
blau . .	6 „	„	3000 „

600faches Serum.

)lau 5 ccm enthält 3000 I.-E.

Pasteur liefert nur ein Präparat von dem nisirungswerth 50000.

g'sche Fabrik bringt folgende Antitoxine in

ı.-E. pro 1 ccm.

„ „ 1 „ (Fläschchen à 5 und 10 ccm).

:higes Serum, 500fach, 500 I.-E. pro 1 ccm (Fläschchen à 2 und 4 ccm).

Die Hamburger Fabrik verkauft ein Diphtherieserum, das von Ruete und Enoch hergestellt wird, und das in 1 ccm 300 I.-E. enthält.

Zur Injection des Serums kann man sich der Koch-schen Ballonspritze bedienen, welche für den Geübten leicht zu handhaben ist. Als besonders practisch ist die Serumspritze von Roux zu empfehlen, die mit der grössten Leichtigkeit zu sterilisiren ist. Man kocht dieselbe entweder in 1 proc. Sodalösung oder man reinigt sie mit 5 proc. Carbolsäure, wobei jedoch mit 0,5 proc. Lösung nachgewaschen werden muss, damit die zu starke Concentration des Antisepticums das Antitoxin nicht schädigt.

Wie viele Immunisirungseinheiten im Einzelfalle eingespritzt werden sollen, hängt ganz von der Schwere desselben und von dem Krankheitstage ab, an welchem der Patient in Behandlung tritt. Handelt es sich um einen leichten Fall, der gleich am ersten Tage zur Beobachtung kommt, so reicht man mit 600 I.-E. aus; schwerere Fälle, bis zum dritten Tag, erfordern 1000 I.-E.; bei ganz schweren fort-

geschrittenen Erkrankungen verabreicht man 1500 I.-E. und darüber.

Die Erfolge, die mit dem Heilserum in der Therapie der Diphtherie bisher erzielt wurden, sind als ausserordentlich günstige zu bezeichnen. Die Diphtheriesterblichkeit ist unter dem Einfluss des Serums um etwa die Hälfte vermindert worden. Wir citiren als Zeugniss hierfür die Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum für die Zeit vom April 1895 bis März 1896, die Dieudonné im kaiserlichen Gesundheitsamte zusammengestellt hat. Es sind im Ganzen 9581 Fälle mit Heilserum in Krankenhäusern behandelt worden; davon sind gestorben 1589 = 15,5 pCt. Wenn man die am Schlusse der Berichtszeit noch in Behandlung verbliebenen Fälle ausser Betracht lässt, so kommen auf je 16 Genesene 3 Gestorbene. In den 11 Jahren vor dem Bekanntwerden des Serums (1883—1893) wurden durchschnittlich auf 16 Genesene 6 Todesfälle gezählt. Beinahe die Hälfte der von Dieudonné berechneten Fälle wurde auf den eingesandten Fragebogen als schwere angeführt. Die Mortalität der Kinder unter 2 Jahr (1189) betrug 39,1 pCt., die der Tracheotomirten (2744) 32,3 pCt.

Die Erkrankungen zeigten unter der Serumbehandlung im Allgemeinen einen leichteren und günstigeren Verlauf. Bereits bestehende Stenosenerscheinungen besserten sich in einer grossen Anzahl von Fällen, so dass die Tracheotomie vermieden wurde. Gefährliche Folgen, die mit Sicherheit auf das Serum zurückgeführt werden könnten, sind bisher nicht zur Beobachtung gelangt. In seltenen Fällen treten unangenehme Nebenwirkungen vorübergehender Art ein: Infiltration der Injectionsstelle, Gelenk- und Gliederschmerzen, Urticaria, Exantheme, vielleicht auch Albuminurie. Diese Symptome haben mit dem Antitoxin selbst gar nichts zu thun, sondern sind ganz allein dem Pferdeserum zuzuschreiben. Gleiche Mengen von Heilserum ziehen nach dieser Richtung dieselben Folgen nach sich, gleichgültig, ob das eine mehr,

das andere weniger Immunisirungseinheiten enthält. Aus diesem Grunde war es wünschenswerth, ein möglichst hochwerthiges Serum herzustellen, damit man möglichst geringe Mengen zu injiciren nöthig hätte. Behring erzielte ein 1200faches Heilserum, aber leider stellte sich bald heraus, dass diese stark concentrirten Antitoxinlösungen lange nicht so haltbar sind, wie die minder hochwerthigen, dass mit der Zeit der Immunisirungswerth erheblich sinkt.

Behring conservirt deshalb jetzt die mehr als 500fachen Sera in der Weise, dass er sie durch ein besonderes Verfahren in die trockene Form überführt. Das trockene, salz- und eiweisshaltige Pulver lässt sich ohne jeden Zusatz unbegrenzte Zeit aufbewahren und löst sich leicht in Wasser. Ein Gramm enthält mindestens 5000 I.-E., bei einzelnen Präparaten sogar 10000 I.-E. $^1/_8$—$^1/_{16}$ ccm stellt also bereits die einfache Heildose dar, $^1/_4$—$^1/_8$ die doppelte für schwere Fälle und $^1/_2$—$^1/_4$ die dreifache für vorgeschrittene Erkrankungen. Behring hält es für wünschenswerth, dass die Zubereitung dieser Lösungen von den Apotheken besorgt wird, er hofft, dass die trockenen Sera in absehbarer Zeit in die Pharmacopoe aufgenommen werden.

Prophylaxe. Es ist wichtig, zu wissen, dass nach dem vollständigen Verschwinden der Membran virulente Bacillen bis in die 5. Woche hinein, manchmal sogar noch viel länger in Mund und Rachen der Kinder sich aufhalten können. Vier bis fünf Wochen nach Ueberstehen der Krankheit müssen die Kinder deshalb isolirt und vor allem der Schule fern bleiben. Auch die Umgebung des Kranken ist einer ärztlichen Controle zu unterziehen. Wichtig ist die strenge Desinfection des Krankenzimmers; es ist bekannt, wie lange und fest oft der Diphtheriekeim in Häusern haftet, in denen ein Diphtheriefall lag.

Was die persönliche Prophylaxe durch Serumeinspritzung anbelangt, so ist dieselbe bisher noch nicht in sehr grossem Maassstabe geübt worden. Eine Einspritzung von 250 Normalantitoxineinheiten bewirkt einen Schutz, der

3—4 Wochen andauert. Dieser reicht wohl für die meisten Fälle aus; dauert die Ansteckungsgefahr noch fort, so braucht man nur eine zweite prophylactische Injection folgen zu lassen. Das Hauptbedenken, das bisher dieser Diphtherieprophylaxe hindernd im Wege stand, war die Furcht vor den unangenehmen Nebenwirkungen des Serums. Diese Befürchtung würde künftighin beim Gebrauch des hochwerthigen pulverförmigen Antitoxins wohl wegfallen, da 0,025 g des Pulvers mit dem Werthe 10000 bereits die erforderlichen 250 Immunisirungseinheiten enthalten.

Tetanus.

Die **Erreger des Wundstarrkrampfs** wurden von Nicolaier (Göttingen) 1885 als borstenförmige Stäbchen mit einer endständigen Köpfchenspore erkannt, aber erst 1889 durch Kitasato von den sie in infectiöser Erde und im Tetanuseiter stets begleitenden fremden Bakterien isolirt und in Reincultur gezüchtet.

Der Tetanusbacillus ist ein grosses, schlankes Stäbchen (0,3 bis 0,5 : 3—5 μ) mit abgerundeten Ecken und schwacher, aber deutlicher Eigenbewegung, die jedoch bei O-Anwesenheit sofort aufhört. Er wächst häufig zu Fäden aus, deren einzelne Glieder nicht immer deutlich von einander zu unterscheiden sind. Das Temperaturoptimum ist 36—38°, doch gedeiht der Tetanusbacill auch bei Zimmertemperatur; unter 14° kommt er nicht mehr fort, bei 42—43° zeigt er bereits deutliche Involutionsformen, bei 60° wird er ziemlich rasch abgetödtet. Der Tetanusbacill ist anaerob, bei Anwesenheit von ganz geringen Mengen O kommt er jedoch noch fort. Vor Luft und Licht geschützt bleiben die Tetanussporen in der Cultur über 1 Jahr lebensfähig und virulent.

Sporenbildung. Bei Brüttemperatur schon nach 30 Stunden, bei Zimmertemperatur erst innerhalb einer Woche bildet der Tetanusbacill kugelrunde Sporen, die immer endständig aufsitzen; das Stäbchen schwillt am einen Ende trommelschlägerförmig an und es entstehen die charakteristischen köpfchentragenden Bacillen (Stecknadel- oder Notenformen); diese sind immer unbeweglich. Der Durchmesser der

Sporen zählt 1—1,5 μ. Dieselben sind ausserordentlich resistent gegen Wärmeeinwirkung; 1stündige Erhitzung auf 80° schädigt sie nicht, Wasserdampf von 100° tödtet sie erst nach 5—8 Minuten. Auch gegen chemische Desinficientien sind die Tetanussporen ziemlich widerstandsfähig; sie gehen in 5proc. Carbolsäure erst nach 15 Stunden, in 1prom. Sublimat in 3 Stunden zu Grunde.

Färbung. Die Tetanusbacillen nehmen die gebräuchlichen Farben leicht an und sind auch der Gram'schen Färbung zugänglich. Die Sporen sind nach der gewöhnlichen Sporenfärbungsmethode zur Darstellung zu bringen.

Gewinnung der Reincultur. Der Tetanusbacillus wird in der Natur (Gartenerde, Staub, Excremente von Thieren) und auch im Eiter tetanusinficirter Wunden stets in Begleitung zahlreicher anderer Bakterien angetroffen; diese letzteren sind theils anaerob, theils aerob. An der Schwierigkeit, ihn von diesen Begleitern zu trennen, scheiterte lange der Versuch, den Tetanusbacill rein zu züchten. Kitasato überwand diese Schwierigkeit, indem er sich die grosse Resistenzfähigkeit der Tetanussporen zu Nutze machte. Er überimpfte Tetanuseiter auf Agarröhrchen; nach 2tägigem Verweilen dieser im Brütschrank fanden sich neben anderen Bakterien auch zahlreich die charakteristischen borstenförmigen, köpfchentragenden Stäbchen. Die Mischcultur wurde nun ca. 1 Stunde im Wasserbad auf 80° erhitzt, wobei alle Bakterien, auch die Tetanusbacillen, abgetödtet wurden und nur die Tetanussporen am Leben blieben. Diese liessen sich jetzt ohne Schwierigkeit nach den verschiedenen, für anaerobe Bakterien anwendbaren Culturmethoden in Reincultur züchten. Man muss jedoch darauf gefasst sein, dass die Reincultur auch nach dieser Methode nicht gelingt, wenn, was allerdings selten, noch andere resistente Sporen im Ausgangsmaterial sich befanden. In diesem Falle muss man anaerobe Platten anlegen, mittelst deren man übrigens auch aus dem Ausgangsmaterial (Eiter) bereits die Tetanuskeime isoliren kann.

Culturelle Eigenschaften der Tetanusbacillen. Die Tetanuskeime wachsen bei Sauerstoffabschluss auf allen gebräuchlichen Nährböden, denen man zweckmässig Traubenzucker (2pCt.) zusetzt. Gemeinsam ist allen Tetanusculturen ein eigenartiger, ziemlich widerwärtiger, brenzlicher Geruch.

Die Gelatineplatte zeigt bei Zimmertemperatur etwa am 5. Tage sichtbar werdende, langsam wachsende, kleine Colonien mit strahligen Ausläufern, die dem Ganzen ein feder- oder distelartiges Aussehen geben. Bei mikroskopischer Betrachtung sieht man im Centrum eine festgeballte gelbliche Masse, am helleren Rande zahlreiche feinste, wimperartige Fasern und Fortsätzchen in radiärer Anordnung. Die Gelatine wird langsam verflüssigt.

Die Gelatinestichcultur in hoher Gelatine zeigt nach etwa einer Woche ein auf die unteren Theile des Impfstichs beschränktes Wachsthum. Von der weisslichgrauen Bakterienmasse gehen nach allen Seiten hin zahllose kleine spitze Ausläufer in die Gelatine und geben der Cultur ein charakteristisches, an die Form eines breitästigen Tannenbaums erinnerndes Aussehen. In der zweiten Woche macht sich die Verflüssigung geltend und verwischt dieses Bild. Dieselbe schreitet langsam fort, bis allmählich die ganze Cultur in eine trübe, grauweissliche, dickflüssige Masse verwandelt ist, an der später der obere Theil sich klärt, während die Bacillen als wolkig-graue Masse zu Boden sinken.

Auf der Agarplatte zarte Colonien, die bei schwacher Vergrösserung aus einem Geflecht ganz feiner Fäden, wie man sie sonst bei Anaerobiose nicht zu sehen bekommt, zusammengesetzt erscheinen.

Die Agarstichcultur ist dem Wachsthum auf Gelatine ähnlich, doch nicht so gut ausgeprägt, wie diese. Sie geht bei Brüttemperatur viel rascher vor sich; die Stichcultur in hoher Traubenzuckeragarschicht entwickelt sich bereits in 24—48 Stunden bis dicht an die Oberfläche. Sie zeigt den charakteristischen Geruch und meist ausgiebige Gasentwicklung.

In Traubenzuckerbouillon ist das Wachsthum bei 37° ein sehr energisches. Wegen der sehr reichlichen Gasentwicklung ist es angebracht, die Bouillonkolben nicht zu fest zu verschliessen. Die Bouillon trübt sich anfangs sehr stark; nach wochenlangem Stehen derselben setzen sich die Bakterienmassen in grauweisser Schicht am Boden ab, so dass man bei sehr vorsichtigem Absaugen der darüberstehenden klaren Flüssigkeit eine bakterienfreie Giftlösung erhalten kann; sicherer gewinnt man diese aber durch Filtriren der Bouilloncultur durch Thonkerzen.

In Milch wächst der Tetanusbacillus, ohne sie zu verändern.

Auf Kartoffel feuchter unsichtbarer Belag, ähnlich dem des Typhusbacillus (Vaillard und Vincent).

Der Tetanus der Thiere. Tetanus kommt in der Natur bei Pferden, Schafen und Rindvieh vor, bei Hunden und vor allem beim Geflügel ist er nicht beobachtet worden. Für die experimentelle Erzeugung des Tetanus ist die Maus das geeignetste Versuchsobject. Von einer älteren (von den Bacillen durch Filtriren oder vorsichtiges Decantiren befreiten) Bouilloncultur genügen 0,001 ccm und häufig noch weit geringere Gaben, um bei subcutaner Einführung eine weisse Maus (von 12—15 g Gewicht) innerhalb 24 Stunden

zu tödten. In fast gleichem Maasse empfindlich ist das Meerschweinchen. Weit weniger empfänglich ist das Kaninchen, das bei einem Gewicht von ca. 1000 g mindestens 0,5—1,0 ccm der obigen Bouilloncultur erhalten müsste, um an Tetanus zu erkranken und nach mehreren Tagen zu Grunde zu gehen. Der Hund darf als von Natur immun gegen Tetanus gelten; er erkrankt erst nach Einführung sehr grosser Giftdosen (5—10 ccm und darüber). In überaus hohem Maasse immun sind die Vögel, die 10—20 ccm stark giftiger Tetanusbouillon vertragen; noch grössere Giftmengen führen freilich auch bei Huhn und Taube tödtlichen Tetanus herbei. Auch Frösche können an Tetanus erkranken, wenn man sie nach der Impfung dauernd im warm geheizten Zimmer hält; es sind bei ihnen relativ grosse Giftdosen erforderlich und der Tetanus kommt erst nach 2—3 Wochen zum Ausbruch.

Wie die subcutane Impfung, wirkt auch die Einbringung des Tetanusmaterials in eine Wunde und die Einspritzung in die grossen Körperhöhlen oder direct in die Venen. Vom Digestionskanal aus und durch den Respirationstractus kommt die experimentelle Infection nicht zu Stande.

Die Incubationsdauer schwankt je nach der Empfänglichkeit des Thieres und nach der Virulenz und Menge des verimpften Giftes zwischen 1—2 (bei der Maus) und 8—14 Tagen (beim Kaninchen).

Der Tetanus der Thiere äussert sich in Streckkrämpfen, die ein dem menschlichen Tetanus vollständig analoges Krankheitsbild hervorrufen. Die Krämpfe treten zuerst in der Nachbarschaft der Impfstelle hervor, so bei Impfung an der Schwanzwurzel in den hinteren Extremitäten und auch am Schwanze, bei Impfung am Nacken an den vorderen Extremitäten und den Nackenmuskeln; in der weiteren Entwicklung befallen die Streckkrämpfe die gesammte Körpermuskulatur und führen rasch zum Tode. Nach intraperitonealer und intravenöser Impfung ist der Tetanus von vornherein allgemein. Je länger die Incubationsdauer ist, um so langsamer

verläuft gewöhnlich die Erkrankung; je kürzer die Incubationszeit, um so schlechter die Prognose. Nach längerer Krankheitsdauer kommt es nicht selten zur Genesung; diese erfolgt stets sehr langsam, die starren Glieder lösen sich erst nach Wochen und Monaten wieder. Bei der Section des Thieres finden sich an der Impfstelle, wenn mit Reincultur geimpft wurde, nur sehr geringe Veränderungen, eine leichte Infiltration oder Hämorrhagie, sonst nichts. Hat die Impfung selbst keine gröbere Verletzung gesetzt, so kann die Impfstelle überhaupt dem Nachweis bei der Section entgehen. Wurde mit einer Mischcultur geimpft, mit tetanushaltiger Erde oder mit Eiter resp. Gewebstheilen aus der Wunde eines Tetanuskranken, so findet man einen Eiterherd an der Impfstelle. An den übrigen Organen des an Tetanus gestorbenen Thieres sind keine Veränderungen nachweisbar; vor allem sind in ihnen niemals Tetanusbacillen vorhanden, ebensowenig im Blut. Nur an der Impfstelle und in ganz seltenen Fällen in den nächstgelegenen Lymphdrüsen gelingt der Nachweis der Bacillen, aber auch hier sind dieselben nur in spärlicher Zahl und gewöhnlich nur mit Mühe aufzufinden.

Das Wesen der Tetanuskrankheit. Der eben geschilderte Sectionsbefund findet seine Erklärung darin, dass der Tetanus eine exquisit toxische Infectionskrankheit darstellt. Die Krämpfe und der Tod sind die Effecte eines von den Tetanusbacillen producirten Giftes, das von der Impfstelle her rasch resorbirt wird. Der Beweis hierfür ist auf mehrfache Art erbracht worden. Einmal kann man mit dem keimfreien Filtrat der Tetanusbouilloncultur, das also nur das gelöste chemische Tetanusgift enthält, genau das gleiche Krankheitsbild erzeugen, wie mit den Bacillen selbst. Dann hat Kitasato Mäuse an der Schwanzwurzel mit Tetanusbacillen geimpft und die Impfstelle nach $1/2$, 1, $1 1/2$ u. s. w. Stunden in grossem Umfang herausgeschnitten und ausgebrannt, so dass die Bacillen, die ja die Impfstelle nicht verlassen, im Körper nicht zurückbleiben konnten und nur das bereits resorbirte Gift für die weitere Entwicklung der Krank-

heit in Frage kam. Nur die $^1/_2$ Stunde nach der Impfung operirten Thiere blieben gesund, alle anderen erkrankten am Tetanus; das heisst: bereits 1 Stunde nach der Impfung war so viel Gift resorbirt, dass es weiter der Bacillen nicht mehr bedurfte, um die Tetanuserkrankung zum Ausbruch zu bringen.

Dieses Zurückstehen der Bacillen in ihrer Bedeutung für das Krankheitsbild gegenüber dem Gifte, das sie bilden, führte Vaillard und Vincent zu der Annahme, dass der Bacill an sich und seine Sporen allein die Krankheit nicht zu erzeugen vermöchten, dass sie in reinem Zustande überhaupt unwirksam wären; nur die Giftschicht, die ihnen äusserlich anhafte, führe zum Ausbruch des Tetanus; beseitige man diese z. B. durch Abwaschung mit grossen Mengen Wassers oder durch Erhitzen auf 65° oder durch Züchtung der Culturen bei 20—22° (wobei die Bacillen in den ersten 6 Tagen kein Gift bilden können), so vermöge man mit derartigen giftfreien Bacillen keinen Tetanus mehr hervorzurufen. Es sind diese Angaben im Allgemeinen bestätigt worden. Die Einführung der giftlosen Keime führt meist nicht zur Infection. Doch werden die ungiftig gemachten Sporen wieder virulent und es kommt mit Sicherheit zum Tetanus, wenn man mit ihnen andere, an sich nicht tetanisch wirkende Bakterien einführt oder wenn man gleichzeitig ein Trauma setzt, einen Holzsplitter mit unter die Haut schiebt oder schliesslich ein chemisches Agens, z. B. Milchsäure, Trimethylamin u. a. m., mit einspritzt. Für das Verständniss des spontan vorkommenden Tetanus haben diese experimentell gewonnenen Daten die allergrösste Wichtigkeit. Man darf aus ihnen den Wahrscheinlichkeitsschluss ziehen, dass auch in der Natur der Wundstarrkrampf nicht durch die Tetanuskeime allein zu Stande kommt, sondern die Gegenwart von begünstigenden Bakterien, also eine Mischinfection, erforderlich ist, oder ein schweres Trauma oder dergl. die Infection begleiten muss.

Man hat experimentell die Frage geprüft, wie die Streckkrämpfe beim Tetanus zu Stande kommen, ob das Tetanusgift central oder peripher wirkt. Tizzoni und Vaillard

durchschnitten einem Thiere vor der Tetanusimpfung sämmtliche Nerven einer Extremität; diese blieb schlaff, während die übrige Muskulatur des Körpers in Starre versetzt wurde. Buschke curarisirte einen tetanischen Frosch; sofort hörte der Tetanus auf. Danach kann das Gift also nicht auf die Muskeln selbst oder die peripheren Nerven wirken. Nach Enthirnung blieb der tetanische Frosch starr; directe Einwirkung des Giftes auf die motorischen Centren durch Application desselben auf die Grosshirnrinde blieb bei Kaninchen ohne Effect. Es scheint also auch das Hirn nicht der Angriffspunkt des Giftes zu sein. Stufenweise Zerstörung des Rückenmarks lässt bei tetanisirten Thieren die Starre aus den dem betreffenden Rückenmarksabschnitt entsprechenden Theilen schwinden. Danach scheint die Giftwirkung im Rückenmark localisirt zu sein, ähnlich wie dies beim Strychnin der Fall ist.

Das Tetanusgift. Das keimfreie Filtrat einer 2—4 Wochen alten Tetanuscultur, die auf schwach alkalischer Traubenzuckerbouillon angelegt ist, enthält das specifische Tetanusgift in ausserordentlich wirksamem Zustande; es gelingt oft schon mit 0,000005 ccm eines solchen Filtrats eine weisse Maus zu tödten. Das Gift wird in der Lösung durch eine Temperatur von 65° in 5 Minuten zerstört, aber auch im Brütschrank schon allmählich abgeschwächt. Im kalten Raum (Eisschrank) und vor Licht geschützt, bewahrt es monatelang unverändert seine Giftigkeit. Man setzt zu einem derartigen giftigen Filtrat zur Conservirung zweckmässig Glycerin zu gleichen Theilen oder Carbolsäure zu 0,5 pCt. und kann dann mit demselben monatelang, wie mit der Lösung eines chemischen Giftes von bekanntem Gehalt arbeiten.

Es hat an Versuchen nicht gefehlt, das Gift rein darzustellen. Brieger gewann aus den Culturen zwei basische Körper, das Tetanin und das Tetanotoxin, die beide Thiere unter tetanusähnlichen Erscheinungen tödteten. Beide können aber auf das Zustandekommen der Krankheit einen wesentlichen Einfluss nicht haben, da relativ sehr grosse Mengen

von ihnen nöthig waren, um das Thier erkranken zu machen. Das echte Tetanusgift aber muss nach dem, was über die Giftigkeit des Bouillonfiltrats bekannt ist, in minimalsten Mengen wirken. Brieger und Fränkel haben dann nach ihrer Methode durch Fällung mit Alkohol ein Toxalbumin dargestellt, das sehr viel wirksamer ist. Aber auch dieses Eiweisspulver stellt das Tetanusgift nicht chemisch rein dar; die toxische Substanz haftet ihm nur an. Man hat seither unablässig an der chemischen Reinigung des Virus gearbeitet und es auch bereits in erheblich concentrirterer Gestalt gewonnen. Wir erwähnten im allgemeinen Theil (S. 15) die Arbeiten von Brieger und Boer, aus denen hervorgeht, dass das Gift der Tetanusbacillen gar kein Eiweisskörper ist. Diese Autoren fällten das Tetanustoxin nach der ursprünglichen Toxalbuminmethode von Brieger und Fränkel durch Ammoniumsulfat und schlugen dann durch eine schwache Sublimatlösung (auf 10 ccm Tetanusgiftflüssigkeit 10—20 ccm einer 0,05 proc. Lösung) das wieder in Lösung gebrachte Toxin nieder. Der sorgfältig ausgewaschene Niederschlag wird mit Wasser gut abgespült und durch successive Behandlung mit Ammoniumcarbonat, Ammoniumphosphat und Ammoniumsulfat wieder zerlegt. Brieger und Boer schliessen die Schilderung des ziemlich complicirten Verfahrens mit folgenden Worten: „Hat man das leicht lösliche specifische Tetanustoxin nach Möglichkeit gereinigt und auf das Filter gebracht, so wird es selbst von gehärteten Filtern völlig absorbirt und nichts erinnert an seine Gegenwart, als ein wenig Salz oder die gelbliche Färbung des Filters, die besonders beim Tetanustoxin oft sehr erheblich ist. Der Werth dieser Substanzen wird sich also nicht durch die Summe von Decimalen sondern gewissermaassen nur als Integrale ausdrücken lassen". Zu quantitativen Arbeiten mit dem Tetanusgift muss danach vorläufig noch das Bouillonfiltrat am geeignetsten erscheinen.

Die Tetanusinfection beim Menschen. Eingangspforte für den Tetanusbacill beim Menschen kann jede Läsion der äusseren Haut werden. In der Erde, besonders in gedüngter

Erde und zwar vornehmlich in deren obersten Schichten, im Staub zwischen den Zimmerdielen, im Pferde- und Kuhkoth ist der Tetanusbacill wiederholt nachgewiesen worden. Wenn man von diesen Substanzen Meerschweinchen etwas unter die Haut bringt, so entsteht meist malignes Oedem und selten Tetanus. Das hat seinen Grund darin, dass die in der Erde und im Koth sehr häufig vorhandenen Bacillen der ersteren Affection die Tetanusmikroorganismen überwuchern und erdrücken. Um zu prüfen, ob die Erreger des Wundstarrkrampfs in einem Material (Erde etc.) vorhanden sind, kann man deshalb nach dem Vorschlag von San Felice Bouillonmischculturen anlegen, dieselben längere Zeit im Brütofen halten und dann durch Thonkerzen filtriren; die Injection des Filtrats entscheidet dann, ob das Untersuchungsmaterial Tetanus enthielt oder nicht.

Der menschliche Tetanus ist eine toxische Krankheit, ganz in derselben Weise, wie der Tetanus der Thiere. Auch beim Menschen geht der Bacill niemals in das Blut oder die Organe über, er bleibt auf die Stelle der ursprünglichen Infection beschränkt. Dagegen hat man beim Tetanuskranken das Tetanusgift im Blute durch erfolgreiche Vergiftung von Mäusen mit dem Serum desselben nachweisen können; ebenso wurde aus Leber, Milz und Rückenmark eines am Tetanus Gestorbenen durch Alkoholfällung ein Stoff gewonnen, der in Wasser gelöst kleinere Thiere sofort unter tetanischen Erscheinungen tödtete. Im Urin Tetanuskranker fand sich einige Male das Tetanusgift, im Schweiss und Speichel fehlte es.

Die Infectionspforte ist in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar; oft ist sie eine grössere Wunde, die der Beobachtung nicht entgehen kann, beim Tetanus puerperalis die Wundfläche des Uterus, beim Tetanus neonatorum gewöhnlich die Nabelwunde, beim Kopftetanus (Tetanus hydrophobicus) eine Verletzung am Kopfe. Auch die Infectionsquelle lässt sich häufig ohne Schwierigkeit entdecken. Nicht selten kann man eine Beziehung des Erkrankten zu Pferden constatiren, die nach Verneuil im Mittelpunkte der Tetanus-

ätiologie stehen und die den Tetanuskeim auch mit ihrem Koth dem Boden übermitteln; oder der Erkrankte hat sich einen Splitter eingerissen, an dem Bacillen sich finden, hat eine bestehende Wunde bei Gartenarbeit mit Erde verunreinigt u. dergl. m.

Erwähnt sei hier, dass tetanisches Material ausserordentlich lange seine Virulenz behält; so geht aus einer Beobachtung hervor, dass ein Holzsplitter, der bereits einmal inficirt hatte, nach 11 Jahren wiederum Tetanus auslöste. Verbandstücke von tetanischen Wunden bleiben gleichfalls lange wirksam und ebenso behalten Tetanuscadaver geraume Zeit hindurch ihre Gefährlichkeit.

Beobachtet sind auch directe Contagionen derart, dass sich in einem Krankensaal der Tetanus von einem Kranken auf danebenliegende übertrug, oder dass mehrere Patienten, die hintereinander in einem Bette lagen, an Tetanus erkrankten. In manchen Fällen aber ist die Infectionspforte und der Infectionsmodus schwer zu ermitteln. Es sind Fälle beschrieben, wo Operationswunden nach antiseptischer Behandlung primär und glatt heilten und später Tetanus zum Ausbruch kam (Narbentetanus); ferner andere von sog. idiopathischem oder rheumatischem Tetanus, wo anscheinend nirgends eine Verletzung bestand und auch bei der Section eine Eiterung nicht nachweisbar war. Für diese Fälle geben die am Thiere gewonnenen Erfahrungen volles Verständniss. Die Eingangspforte kann ein kleinster Hautriss sein, der dem Nachweis entgeht, vielleicht auch schon lange geheilt ist, wenn die Krämpfe in Erscheinung treten. Ist die Infection eine Monoinfection, das heisst, gerathen nicht mit den Tetanusbacillen noch Eitererreger in die Wunde, so verräth auch kein Eiterherd bei der Section die Infectionspforte. In einem Vaillard'schen Thierversuche heilten einmal Sporen reactionslos in der experimentell gesetzten Wunde ein und als später das betreffende Glied des Thieres gereizt wurde, kam lange nachher der Tetanus zum Ausbruch. Aehnlich sind wohl die Tetanus-

erkrankungen im Zusammenhang mit antiseptisch behandelten Wunden zu deuten. Der Tetanuskeim kann lange latent bleiben; die Antiseptica waren nicht stark genug, um die Tetanussporen, mit denen die Wunde inficirt wurde, zu tödten, und diese sind mit eingeheilt, um später aus irgend einem prädisponirenden Anlass zu wuchern und die Krankheit auszulösen. Die Incubationsdauer des Tetanus beim Menschen schwankt zwischen 1 und 22 Tagen, bei einer Laboratoriumsverletzung mit Tetanusgift betrug sie 4 Tage. Der Krankheitsverlauf ist um so stürmischer und die Prognose um so schlechter, je kürzer die Zeit, die zwischen der Verletzung (= Infection) und dem Ausbruch des Tetanus liegt. Von Fällen mit einem Incubationsstadium von 1—10 Tagen wurden nur etwas über 3 pCt., bei einem Incubationsstadium von 10—22 Tagen 25 pCt. und bei noch längerer Incubationsdauer sogar 50 pCt. geheilt. Die Empfänglichkeit des Menschen für das Tetanusgift darf als eine hohe angesehen werden.

Bakteriologische Diagnose: Sollen in einem Falle von Tetanus die Bacillen im Eiter oder Granulationsgewebe der Wunde nachgewiesen worden, oder soll behufs Eruirung der Infectionsquelle eine Erdprobe, ein Holzsplitter etc. auf Vorhandensein von Tetanusbacillen hin untersucht werden, so kann man einmal das verdächtige Material direct einer Maus in ein Hauttäschchen über der Schwanzwurzel einführen; stirbt die Maus nach einigen Tagen am Tetanus, so wird der Eiter an der Impfstelle zur Gewinnung der Reincultur in der oben angegebenen Weise (S. 233 u. 240) verarbeitet. Oder aber man bringt das Ausgangsmaterial erst in Bouillon und lässt diese nach Durchleitung von Wasserstoff 3 bis 5 Tage im Brütofen stehen. Dann wird die Mischcultur, die sich in der Bouillon entwickelt hat, im Wasserbad 1 Stunde lang auf 80° erhitzt und von ihr sofort eine neue anaerobe Bouilloncultur angelegt; enthält auch diese nach mehrtägigem Wachsthum noch fremde Bakterien, so werden anaerobe Platten angefertigt.

Immunität und Heilung des Tetanus beim Thiere. Die Gesetze der Immunität und der Immunisirung sind an keiner Krankheit so eingehend geprüft worden, wie bei dem Tetanus. Der Grund hierfür liegt einmal in der ausserordentlich scharfen und sicheren Reaction der Versuchsthiere gegenüber der Tetanusinfection und zweitens in der durch die Dosirung des giftigen Bouillonfiltrats gegebenen Möglichkeit quantitativer Prüfung der Immunitätsstärke.

Die Immunität gegenüber einer toxischen Infectionskrankheit bedeutet Giftfestigkeit: ein Thier ist vor der Tetanusinfection geschützt, wenn das Tetanusgift in ihm seine giftigen Wirkungen nicht zu äussern vermag.

Die wenig empfänglichen Thiere (Hund, Huhn) kann man einfach durch Injection allmählich wachsender Dosen von Tetanusgift weiter immunisiren. Ihr Serum, beim Huhne auch das Gelbei, gewinnen dabei ebenfalls immunisirende Eigenschaft. Aus dem Serum in dieser Weise vorbehandelter Hunde haben Tizzoni und Cattani durch Alkohol ihr sog. Antitoxin gefällt.

Für die Immunisirung empfänglicher Thiere (Mäuse, Kaninchen, Pferde, Schafe) eignet sich die Behring'sche Immunisirungsmethode mittelst der durch Jodtrichloridzusatz abgeschwächten Tetanusbouilloncultur. Man behandelt die Thiere erst mit einer Bouilloncultur, die 0,25 pCt. JCl_3 enthält, darauf etwa mit einer 0,2 proc., mit 0,15 proc. und schliesslich mit unveränderter Bouillon, von der die Thiere — kleinere in 3—5 tägigen, grössere in 8 tägigen Intervallen — dann stetig steigende Dosen injicirt bekommen, bis sie schliesslich ganz grosse Mengen reinen Toxins ertragen.

Auch durch Erwärmung der Culturen (Vaillard erwärmt das Filtrat erst auf 60°, später auf 55, zuletzt auf 50°), ferner durch Jodwasser- oder Milchsäurezusatz zu den Culturen, durch Züchtung der Bacillen in Thymus-Bouillon u. s. w. lässt sich eine zur Immunisirung geeignete Flüssigkeit erzielen.

Das Serum der immunisirten Thiere überträgt die Immunität auf nicht vorbehandelte Thiere; je

höher hierbei die Ausgangsimmunität, um so wirksamer das Blutserum. Dasselbe wirkt durch Giftfestigung; es enthält ein Antitoxin, das mit dem Tetanustoxin eine unschädliche Verbindung eingeht.

Auch nach der Infection noch, selbst nach Ausbruch der tetanischen Symptome gegeben, vermag das Serum das Thier zu schützen; es wirkt also heilend. Zum Heilen aber ist im Thierversuch eine viel grössere Serummenge oder ein weit stärkeres Serum nothwendig, als zur prophylaktischen Immunisirung; und zwar steigt die benöthigte Serummenge um so höher, je länger die Zeit ist, die zwischen der Intoxication und der Anwendung des Serums liegt. Nach Versuchen von Dönitz ist 4 Minuten nach der Intoxication nur wenig mehr Serum zum Schutze des Thieres erforderlich, als im Reagensglase zur Neutralisirung der verabreichten Toxinmenge nöthig wäre (im Reagensglase eine Serumverdünnung 1 : 2000, im Körper nach 4 Minuten 1 : 1200): nach 8 Minuten ist schon die 6 fache Menge (1 : 200), nach 15 Minuten die 12fache (1 : 100), nach 1 Stunde die 24fache Menge desselben Serums erforderlich.

Serumtherapie beim Menschen. Es ist klar, dass die Chancen der Serumtherapie beim Tetanus des Menschen von vornherein viel geringer sind, wie bei der Diphtherie. Da wir es einer Wunde nicht ansehen können, dass sie mit Starrkrampf inficirt ist, kommt der Tetanus erst in ärztliche Behandlung, wenn das Toxin bereits Besitz vom Centralnervensystem ergriffen und schon mehr oder weniger umfangreiche, zum Theil vielleicht irreparable Veränderungen in demselben gesetzt hat. Die bisher mit Serum behandelten Tetanusfälle ergaben denn auch im Grossen und Ganzen keinen Erfolg. Als Grund durfte die relative Schwäche des Serums angesehen werden; entsprechend dem späten Eingreifen der Therapie muss das Serum von ganz besonderer Stärke sein. Behring hat deshalb auch in Gemeinschaft mit Knorr hauptsächlich daran gearbeitet, die Werthigkeit des Serums zu steigern. Zur Gewinnung des Tetanusantitoxins benutzt er

Pferde, die in derselben Weise, wie gegen Diphtherietoxin (s. S. 218) immunisirt werden. Das Tetanusnormalgift Tet N T^1, von dem Behring ausgeht, ist so stark, dass 1 g 1000 Millionen tödtliche Minimaldosen für 1 g Meerschweinchengewicht (+ 1000,000,000 M.), 150 Millionen tödtliche Dosen für 1 g Mäusegewicht (+ 150,000,000 Ms.) 1 Million tödtlicher Minimaldosen für 1 g Kaninchengewicht (+ 1,000,000 K.) enthält. Als Tetanusnormalserum Tet A N^1 gilt vorläufig noch dasjenige Serum, dessen Heilwerth Behring und Knorr in der Sitzung der physiologischen Gesellschaft in Berlin am 13. Januar 1893 demonstrirt haben. Dieses Serum heilte in einer Dosis von 0,04 ccm, die an mehreren Tagen hintereinander injicirt wurde, Mäuse, welche 24—28 Stunden vorher mit der tödtlichen Minimaldose inficirt worden waren und bereits deutliche tetanische Symptome darboten. 1 ccm dieses Serums enthält eine Normalantitoxineinheit. Für die Folgezeit ist es jedoch wahrscheinlich, dass als Normalserum dasjenige bezeichnet werden wird, welches mit 1 ccm einen Cubikcentimeter des Tetanusnormalgiftes unschädlich macht.

Von Höchst kommen jetzt zwei Präparate in den Handel. Erstens ein trockenes Pulver, in Fläschchen von 5 g verpackt. Dies Antitoxin ist ein 100 faches (Tet A N^{100}); im Fläschchen sind also 500 Tetanusnormalantitoxineinheiten enthalten. Das getrocknete Serum hält sich ohne irgend einen antiseptischen Zusatz in gut verschlossenen Gefässen und bleibt vollständig gleichwerthig. Die 500 Antitoxineinheiten stellen die einfache Heildosis für Mensch und Pferd dar. Sie werden in 45 ccm sterilen, lauen, höchstens 40° heissen Wassers gelöst injicirt, bei Pferden direct intravenös. Man erreicht bei der Einführung in die Blutbahn eine viel energischere Wirkung, die noch dazu 24 Stunden früher sich einstellt, als bei der subcutanen Einverleibung. Deswegen rathen Behring und Knorr auch beim Menschen in dringenden Fällen die Einspritzung in die Vene zu machen. Bei subcutaner Application darf man in ganz acuten Fällen nur dann einen Heil-

erfolg erwarten, wenn das Serum vor Ablauf der ersten 36 Stunden, nachdem der Tetanus begonnen, angewandt wird. Die verlorene Zeit lässt sich durch Erhöhung der Dose hier noch viel weniger compensiren, als bei der Diphtherie.

Das zweite Präparat der Höchster Farbwerke wird in gelöstem Zustande in Fläschchen von 5 ccm verabfolgt. 1 ccm enthält 5 Normalantitoxineinheiten, es handelt sich also um ein 5faches Normalantitoxin (Tet A N^5). Wie das Diphtherieserum, enthält es zum Schutze vor Zersetzung einen Phenolzusatz von 0,5 pCt. Dieses gelöste Antitoxin soll prophylactisch bei Mensch und Thier bei solchen Verletzungen angewandt werden, welche sonst erfahrungsmäss einen Starrkrampf nach sich ziehen. Die Höhe der Dose (0,5—5 ccm) richtet sich nach der Zeitdauer, die seit der Verletzung vergangen ist. Will man vor Operationen, die beim Thiere früher häufig Tetanus im Gefolge hatten, eine Antitoxininjection ausführen, z. B. vor der Castration, so genügen bereits 0,2 ccm.

Für die Berechtigung und Zweckmässigkeit der Serumtherapie sind gerade beim Tetanus durch einige neuere Arbeiten sehr wesentliche Unterlagen gewonnen worden. Dönitz stellte im Institut für Serumprüfung fest, dass das Tetanusgift, sofort nachdem es in das Blut gelangt, von den Körpergeweben gebunden wird und dass bei schwerer Intoxication bereits nach 4—8 Minuten die einfache Letaldosis gebunden ist. Das Serum aber entreisst das gebundene Gift den Geweben wieder und neutralisirt es. „Die Sprengung der Giftverbindung gelingt um so schwieriger, je schwerer die Vergiftung und je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich.“ Von besonderem Werthe aber ist die Feststellung von Goldscheider und Flatau, dass gewisse Degenerationen an Nervenzellen, die durch die Tetanusvergiftung verursacht sind, unter der Einwirkung des Serums rückgängig werden. Damit ist ein anatomischer Beweis für die Heilwirkung des Serums erbracht.

Was die Resultate der Tetanustherapie anbetrifft, so lässt sich hierüber ein Urtheil noch nicht abgeben, da die neuen Präparate erst zu kurze Zeit allgemein zugänglich sind. Ueber den Werth der prophylactischen Impfungen in der Veterinärmedicin besitzen wir eine Statistik von Nocard, die vom 1. August 1895 bis 1. Juni 1897 reicht. Vaccinirt wurden im Ganzen 2707 Thiere. Es erhielten 2300 sofort nach der Operation (Castration, Amputation des Schwanzes etc.) die Serumeinspritzung. Kein einziges der Thiere bekam Tetanus. Die übrigen wurden erst 1—4 Tage nach der Operation oder nach dem Trauma gespritzt. Nur ein Pferd bot tetanische Symptome, die rasch vorübergingen. Nocard hält diese Erfolge für sehr bemerkenswerth, da die Thiere aus Stallungen stammten, in denen der Tetanus kurz vorher geherrscht hatte. Auf der andern Seite beobachteten die 63 Thierärzte, welche Nocard das erwähnte Material geliefert hatten, bei nicht geimpften Thieren in derselben Zeit 259 Fälle von Starrkrampf.

Botulismus.

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die Erreger der Fleischvergiftung war diese ganze Frage noch in ziemliches Dunkel gehüllt, bis vor Kurzem durch die Entdeckung van Ermengem's, der bei der Epidemie von Ellezelles (Belgien) einen specifischen anaeroben Mikroben, den Bacillus botulinus, fand, die Aufmerksamkeit wiederum auf dieses wichtige Gebiet gelenkt wurde.

Unter dem Begriff der Fleischvergiftung fasst man zwei klinisch ganz verschiedene Symptomencomplexe zusammen, die eigentlich scharf von einander getrennt werden müssen. Die eine Form, die man am zweckmässigsten als gastrointestinale bezeichnet, verläuft unter dem Bilde einer Cholera nostras, einer einfachen oder hämorrhagisehen Gastro-

enteritis. Als Begleiterscheinungen sind zu erwähnen Fieber, Albuminurie und Hautausschläge der verschiedensten Form und Intensität. Diese gastro-intestinalen Processe treten auf nach dem Genuss von gefaultem Fleisch oder von solchem, das von kranken Schlachtthieren stammt; hauptsächlich kommen dabei in Betracht die Pyämie, Septicämie und das Puerperalfieber der Thiere. Als Krankheitserreger sind in den meisten derartigen Fällen Bakterien aus der Coligruppe, in anderen, selteneren solche aus der Gruppe des Proteus angetroffen worden.

Die zweite Form ist identisch mit der sog. Wurstvergiftung; sie zeigt in hervorragender Weise nervöse Symptome centralen Ursprungs, secretorische und motorische Störungen, Aufhören der Speichelsecretion, Trockenheit und Röthe der Mund- und Rachenschleimhaut, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Bellhusten, Accomodationslähmung, Mydriasis, Ptosis, Diplopie u. s. w. Man wendet am besten für diese Erkrankungsform die Benennung Fleischvergiftung nicht mehr an, sondern bezeichnet sie als Botulismus.

Der Botulismus kann nach dem Genuss von bestimmten Würsten (Blut- oder Leberwürsten) eintreten, die besonders in einzelnen Gegenden von Württemberg und Baden hergestellt werden. Er wird weiter verursacht durch verdorbene gesalzene Fische, durch geräuchertes Fleisch, Schinken, Fleischconserven, Wildpretpasteten, alten Braten u. dergl. m. Es handelt sich dabei meistens um Nahrungsmittel, die dazu bestimmt sind, erst nach längerer Zeit genossen zu werden, und die nach van Ermengem in Folge ihrer Herstellungsweise der Gefahr ausgesetzt sind, der Sitz anaerober Gährungen zu werden. Als eigentliche Ursache nimmt van Ermengem den anaeroben Bacillus botulinus an, den er bei der Epidemie von Ellezelles aus einem Schinkenstück, das zu typischen Vergiftungsfällen Veranlassung gab, isolirt hat. Da wir selbst seit den van Ermengem'schen Mittheilungen noch keine Gelegenheit hatten, Botulismuserkran-

kungen zu untersuchen, so werden wir uns im Folgenden streng an die Angaben von Ermengem halten.

Morphologie des Bacillus botulinus. Grosse, schwach bewegliche Stäbchen, 4—6 μ : 0,9—1,2 μ, mit leicht abgerundeten Enden; besitzen 4—8 Geisseln. Fadenbildung wird nur sehr selten beobachtet. Häufiger sind Involutionsformen; die Bacillen werden schmäler, bekommen Lücken, zeigen jetzt bisweilen Fadenanordnung. In den Culturen sowohl wie im Organismus erzeugt der Bacillus botulinus Sporen, die von ovaler Gestalt, gewöhnlich endständig, selten mittelständig liegen und das Stäbchen an Dicke übertreffen. Die Färbung des Bacillus gelingt leicht; Gram positiv, nur darf man den Alkohol nicht zu lange einwirken lassen.

Culturelle Eigenschaften. Temperaturoptimum 20—30°. Unterhalb 16° wächst der Bacillus botulinus nur sehr langsam, oberhalb 35° bringt er keine Sporen mehr hervor, entwickelt sich nicht so üppig und zeitigt Involutionsformen. Er ist streng anaerob; zu seiner Züchtung sind deshalb die anaeroben Untersuchungsmethoden nothwendig. Die Nährböden müssen immer deutlich alkalisch reagiren; der Zusatz von 2 pCt. Traubenzucker begünstigt das Wachsthum sehr.

Die Gelatineplatte zeigt am 4.—6. Tage runde, durchsichtige, bräunlichgelbe Colonien, die aus dicken, glänzenden, in steter Bewegung sich befindlichen Körnern zusammengesetzt sind. Um die Colonien herum liegt ein geringer Verflüssigungshof. Später wird der Rand unregelmässig strahlenförmig und schliesslich gehen von ihm die verschiedenartigst geformten Fortsätze aus.

Die hohe Gelatinestichcultur bietet nichts Besonderes; es entstehen rundliche, weissliche Massen längs des Stichs, die bisweilen Fortsätze in die Umgebung senden. Die Gelatine wird verflüssigt; es kommt zu lebhafter Gasentwicklung.

Im Agarstich ist das Wachsthum, abgesehen von der Verflüssigung, ein ähnliches.

Traubenzuckerbouillon wird stark getrübt.

In Milch geringe Entwicklung ohne Veränderung des Nährbodens.

Auf der Kartoffel kommt es zu keinem Wachsthum.

Sämmtliche Culturen verbreiten einen Geruch nach Buttersäure. Ausser dieser bildet der Bacillus auf den Glykosenährböden noch andere Fettsäuren, Butylalkohol, Wasserstoff, Kohlensäure, Methan.

Tenacität des Bacillus botulinus. Die Culturen bleiben über ein Jahr lang entwicklungsfähig, wenn man sie unter 30° hält; oberhalb 35° gehen sie in einigen Wochen zu Grunde. Die Sporen sind verhältnissmässig wenig wider-

standsfähig; sie werden bei einer Temperatur, die nahe bei 85° liegt, in einer Viertelstunde, bei 80° sicher in einer Stunde vernichtet. 5proc. Carbolsäure tödtet sie in weniger als 24 Stunden. Trockene Sporen, dem diffusen Tageslicht ausgesetzt, erweisen sich noch nach 3 Monaten keimfähig. Eine Aufschwemmung der Wuchsformen in destillirtem Wasser geht unter diesen Bedingungen in 3—4 Wochen zu Grunde.

Pathogene Eigenschaften. Bei Verfütterung erweist sich der Bacillus als pathogen für Meerschweinchen, Mäuse, Affen; 1—2 Tropfen der verflüssigten Gelatinecultur, auf einem Stückchen Brot oder in Milch gegeben, genügen, um den Tod des Thieres unter Pareseerscheinungen, Mydriasis, Aphonie, Dysphagie, Blepharoptose in 1—2 Tagen herbeizuführen. Katzen ertragen ohne Schaden bei stomachaler Einführung grosse Mengen der Cultur, bei subcutaner Infection dagegen gehen sie unter so typischen Erscheinungen zu Grunde, dass die Katze als das physiologische Reagens auf den Bacillus botulinus gelten darf. Nach grossen Dosen (5—10 ccm) sterben Katzen in 1—2 Tagen, nach kleineren (1—2 ccm) erst nach 8—12 Tagen. Nach einem Incubationsstadium von gewöhnlich 36 Stunden werden die Thiere traurig, bewegen sich nicht mehr, verweigern die Nahrung; am dritten Tage zeigen sie eine ganz besondere Physiognomie; der Gesichtsausdruck hat etwas stumpfsinniges, die Blinzel- und Leckbewegungen, die bei gesunden Katzen nie fehlen, sind aufgehoben, die Augen sind beinah vollständig unbeweglich, die Pupillen stark erweitert. Diese Erweiterung wird in den nächsten Tagen zu einer ganz enormen. Die Zunge hängt ihnen zum Halse heraus und kann bald nicht mehr zurückgezogen werden. Ausserdem tritt Aphonie auf, ferner Dysphagie, die sich schliesslich zur totalen Aphagie steigern kann. Urin und Fäces werden zurückgehalten. Der Tod tritt gewöhnlich durch Respirations- und Circulationslähmung ein. Ganz geringe Dosen der Bacillen führen zu einem Marasmus, dem die Katzen nach mehreren Wochen unter Lähmungserscheinungen und Degeneration der parenchymatösen Organe erliegen. Kaninchen, Meerschwein-

chen, Mäuse gehen durch subcutane Injection minimaler Mengen unter paretischen Erscheinungen, Speichelhypersecretion, Dysphagie u. s. w. ein. Tauben bekommen nach 1—2 ccm der Cultur zunächst eine Parese der Flügel, sodann eine allgemeine Parese. Die intravenöse Einspritzung führt zu denselben Resultaten, wie die subcutane, die intraperitoneale dagegen erweist sich als schwächer.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die man bei der Autopsie constatirt, bestehen in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Hyperämie der meisten Organe, in einer acuten, bald interstitiellen, bald parenchymatösen Hepatitis mit fettiger Degeneration, in desquamativer, parenchymatöser Nephritis, in fettiger Degeneration der Muskelfasern des Herzens und in fettiger Degeneration der Augenmuskeln. Von besonderem Interesse sind die degenerativen Veränderungen im Centralnervensystem, die besonders ausgesprochen im Rückenmark, weniger stark im Bulbus sind. Dieselben fehlen ganz in den Centralnerven, fast ganz im Gehirn. Im Rückenmark ist beinahe ausschliesslich die graue Substanz, in erster Linie die der Vorderhörner ergriffen; in der Medulla oblongata sind die Kerne des Hypoglossus, der dorsale Kern des Vagus, der mittlere kleinzellige Kern des Oculomotorius, kurz die Kerne der betheiligten Hirnnerven afficirt.

Physiologie des Botulismus. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe und des Blutes von Thieren, die an Botulismus verendet sind, trifft man nirgends die Bacillen. An der Injectionsstelle selbst sind sie nach 3—4 Stunden nur noch in ganz geringer Menge und in deutlicher Degeneration begriffen anzutreffen. Nach intravenöser Infection liefern die mit den frischen Organen angestellten Culturen bereits nach 12 Stunden nur eine beschränkte Anzahl von Colonien; bringt man jedoch diese Organe in den Brütofen bei 30°, so kann man 12—24 Stunden später aus ihnen zahlreiche Mikroorganismen herauszüchten. Der Botulismus stellt danach im wesentlichen eine Intoxication und keine echte Infection dar. Wenn man die Culturen durch Filtration von den Bacillenleibern

befreit und mit der so erhaltenen Giftlösung Thierexperimente anstellt, so erhält man genau dieselben Krankheitserscheinungen, wie bei der Impfung mit den Bacillen selbst. Van Ermengem versuchte ähnlich, wie Vaillard und Rouget beim Tetanus, durch Auswaschen mit Wasser die Sporen von der ihnen anhaftenden Giftschicht zu befreien; er fand, dass die so behandelten Sporen erheblich schwächer wirkten; vollständig vom Gifte befreien konnte er die Sporen jedoch nicht und er zog daraus den Schluss, dass das Protoplasma der Mikroben eine gewisse Toxinmenge festhalten müsse.

Die Alkalien, sogar das Natriumbicarbonat zerstören das Botulismustoxin. Wenn man Sporen in einer alkalischen Lösung, die so schwach ist, dass sie die Keimfähigkeit der Sporen nicht vernichtet (z. B. in einer gesättigten Lösung von Natronbicarbonat) einen Tag lang maceriren lässt, sie dann 2 Stunden auf 50° erhitzt und damit Thiere inficirt, so bleiben diese am Leben. Die Sporen sind nicht im Stande, weder unter die Haut, noch in den Magen eingeführt, sich zu vermehren und Gift zu bilden. Ausserhalb des lebenden Organismus dagegen haben diese Sporen die Fähigkeit beibehalten, ihr Toxin in gewöhnlicher Stärke zu erzeugen. Die mit ihnen angelegten Culturen erweisen sich genau ebenso giftig, wie solche von nicht alkalisirten und nicht erhitzten Sporen. Woran dies liegt, dass der Bacillus botulinus im Thierkörper sich weder vermehren noch giftige Stoffwechselproducte bilden kann, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vielleicht liegt dem ein hoher Grad von Saprophytismus zu Grunde, der es dem Mikroben nicht erlaubt, sich dem thierischen Körper anzupassen, vielleicht weiter der Umstand, dass die Körpertemperatur, die oberhalb 35° ist, ihm nicht günstig liegt; es ist durch das Experiment bewiesen, dass bei 37° und darüber Involutionsformen entstehen und kein Toxin erzeugt wird. Der Bacillus botulinus nimmt also eine Sonderstellung ein; er ist für den Menschen nur gefährlich durch das Toxin, das er ausserhalb des Organismus auf todten Substraten

(Nahrungsmitteln) bildet. Van Ermengem schlägt vor, ihn als toxicogen zu bezeichnen.

Das Botulismustoxin ist mit dem der Diphtherie und des Tetanus auf eine Stufe zu stellen; es lässt sich durch Fällung mit Alkohol, Tannin und Neutralsalzen darstellen. Eine weitere Isolirung desselben erzielten Brieger und Kempner, indem sie das gifthaltige Filtrat der Cultur nach der von Brieger und Boer für Diphtherie und Tetanus angegebenen Methode behandelten.

Vorkommen des Bacillus botulinus. Derselbe ist bisher, abgesehen von dem van Ermengem'schen Befund im Schinken und im Körper eines an Botulismus verstorbenen Patienten (s. unten) nicht beobachtet worden.

Mischinfection. Die begleitenden Bakterien, die man neben dem Bacillus botulinus antraf, scheinen die Giftbildung weder zu begünstigen noch zu schädigen.

Bakteriologische Diagnose. Die Nahrungsmittel, welche zu Botulismus Veranlassung gegeben haben, werden durch Cultur (Plattenverfahren) auf anaerobe Bakterien untersucht. In dem van Ermengem'schen Fall konnten die Sporen des Bacillus botulinus mikroskopisch im Schinken nachgewiesen werden. Dieselben befanden sich hauptsächlich im rothen Theil des Schinkens, seltener im Fett; ihre Verteilung war eine sehr ungleichmässige, an einzelnen Stellen fehlten sie vollständig. Ausserdem stellt man zweckmässig mit einer wässerigen Macerationsflüssigkeit (4 Theile gehackten Schinken auf 5 Theile Wasser) Thierversuche an. Bei der bakteriologischen Untersuchung der Leichen von Individuen, die an Botulismus gestorben, oder von Thieren, die nach Injection der Macerationsflüssigkeit eingegangen sind, ist im Auge zu behalten, dass Organe und Blut den Erreger nur in geringen Quantitäten enthalten; man muss deshalb grosse Mengen verarbeiten oder ganze Organstücke in den Brütofen bei 20—30° bringen, um eine Anreicherung zu erzielen. Van Ermengem ist es geglückt, bei einem menschlichen Cadaver

seinen Bacillus aus der Milz, aus dem Magen- und Darminhalt zu isoliren.

Immunität und specifische Therapie: Die Immunisirung von Thieren gegen Botulismus wurde von Kempner mit dem Filtrat der Bouilloncultur, genau wie bei Diphtherie und Tetanus, erzielt. Das Serum der immunisirten Thiere ist in hohem Maasse antitoxisch, ein weiterer Beweis dafür, dass das Botulismustoxin dem Diphtherie- und Tetanustoxin sehr nahe steht. Wenn Kempner sein Serum in Dosen von 1—5 ccm 3—24 Stunden nach der Vergiftung den Meerschweinchen verabreichte, so blieben diese Thiere am Leben. Wie Untersuchungen von Kempner und Pollack ergeben haben, bestehen bereits nach 20stündiger Dauer der Intoxication Veränderungen im Centralnervensystem (s. o.). Diese Alterationen der Nervenzellen werden, wie der anatomische Augenschein lehrt, durch das Serum wieder zur Norm zurückgeführt.

Tuberculose.

Erreger aller tuberculösen Processe sind die von Robert Koch im Jahre 1882 entdeckten und gezüchteten Tuberkelbacillen.

Den ersten Beweis für die infectiöse Natur der Tuberculose erbrachte Villemin (1865), indem er durch Ueberimpfung tuberculösen Materials gesunde Versuchsthiere tuberculös machte. Von Cohnheim wurden diese Versuche bestätigt und namentlich durch die Impfung in die vordere Augenkammer erweitert. Cohnheim folgerte aus seinen Experimenten die specifische Aetiologie der Tuberculose, welche dann durch Koch's klassische bakteriologische Untersuchungen (Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt, II.) zur unumstösslichen Gewissheit erhoben wurde.

Morphologie und Färbung der Tuberkelbacillen. Die Tuberkelbacillen stellen feine schlanke, 0,2—0,4 μ breite Stäbchen dar, deren Länge im Mittel 3—4 μ beträgt. Sie sind leicht gekrümmt, unbeweglich, liegen für gewöhnlich einzeln, in den Culturen bisweilen in

kleinen Ketten von 4—6 Individuen. In seltenen Fällen zeigen sie kolbige Endanschwellungen und Verzweigungen, wodurch wohl eine gewisse Verwandtschaft mit der Actinomycesgruppe (s. S. 8) documentirt wird. Die Tuberkelbacillen zeichnen sich vor allen übrigen Bakterien dadurch aus, dass sie sich ausserordentlich schwer färben, dass sie aber, nachdem sie einmal die Farbe aufgenommen haben, dieselbe auch mit grosser Zähigkeit festhalten. Die für die übrigen Bakterienarten gebräuchlichen einfachen Anilinfarbstofflösungen reichen zur Färbung der Tuberkelbacillen nicht aus, es sei denn, dass man sie sehr lange einwirken lässt. Man färbt die Koch'schen Bacillen deshalb mit Anilinwasserfarblösungen (Koch-Ehrlich'sche Färbung) oder mit dem zur Zeit häufiger angewandten Carbolfuchsin (Ziehl'sche Färbung).

Auf die Deckglaspräparate, die in bekannter Weise aus den Reinculturen hergestellt und fixirt sind, wird frisch bereitetes Anilinwasserfuchsin (resp. -Gentianaviolett, -Methylviolett) oder Carbolfuchsin geträufelt; dann wird über kleiner Gas- oder Spiritusflamme erhitzt, bis Blasen aufsteigen, 1 Minute gewartet und die überschüssige Farbe mit Wasser abgespült. Die Tuberkelbacillen sind jetzt gefärbt und wenn man die Präparate mit verdünnter Säure (z. B. 15—20 pCt. Salpetersäure) und Alkohol (60—70 pCt.) einige Secunden lang behandelt, geben sie ihre Farbe nicht mehr ab. Auf diese Weise tingirt, zeigen die Tuberkelbacillen sehr häufig helle Lücken, welche den Farbstoff nicht aufgenommen haben. Man hat diese Lücken im Anfang als Sporen gedeutet, später als Degenerationserscheinungen aufgefasst. Beides mit Unrecht.

Ursprünglich färbte man die Tuberkelbacillen in kalten Lösungen und liess sie zu diesem Zweck einige Stunden in der Farbe liegen; durch das Erhitzen wird die Dauer der Färbezeit auf wenige Minuten abgekürzt.

Die Ursache dieses charakteristischen Verhaltens bei der Färbung sah Ehrlich darin, dass die Tuberkelbacillen eine besonders resistente Zellmembran besitzen, welche die Farben nur mit Hülfe von Beizen (Anilinwasser, Carbolsäure etc.) in den Zellleib eindringen lässt. Diese Hülle soll dann später auch bei der Entfärbung den Säuren den Zutritt in das Stäbcheninnere verwehren, so dass die Tuberkelbacillen ihre Farbe nicht mehr abgeben. Färbung nach Gram positiv.

Die Tuberkelbacillen enthalten nach neueren Untersuchungen von Robert Koch zwei ungesättigte Fettsäuren. Die eine von ihnen ist in verdünntem Alkohol löslich und wird durch Natronlauge verseift, die andere ist nicht verseifbar und löst sich nur in siedendem absoluten Alkohol und Aether. Beide Fettsäuren nehmen die specifische Färbung der Tuberkelbacillen an; da aber die eine sich in Alkohol löst, so bleibt bei der Entfärbung nur die zweite zurück, sie fixirt den Farbstoff, sie

erweist sich als der Träger der Farbenreaction. Man ist im Stande, durch heisse Natronlauge die Fettsäure langsam aus den Bacillenleibern auszutreiben und unter dem Mikroskop zu beobachten, wie sie in Form von färbbaren Tropfen austritt und zu grösseren Tropfen sich vereinigt. Diese Fettsäuren stellen nach Koch eine zusammenhängende Schicht im Bacillenkörper dar, sie gewähren ihm einen Schutz gegen äussere Einflüsse.

Cultur der Tuberkelbacillen. Die Reinzüchtung der Tuberkelbacillen ist schwierig, und zwar hauptsächlich, weil dieselben ausserordentlich langsam wachsen und dabei zu ihrer Entwicklung Brüttemperatur (Minimum 29°, Maximum 41°, Optimum 37—38°) brauchen. Die Koch'schen Bacillen gedeihen gut auf Blutserum, 4—6procentigem Glycerinagar und in Glycerinbouillon. Das Anlegen von Glycerinagarplatten zwecks Isolirung der Tuberkelbacillen aus den Bakteriengemengen des phthisischen Sputums ist kaum möglich, weil die Tuberkelbacillen so langsam wachsen, dass die Colonien der anderen Bakterien sie einfach überwuchern und erdrücken. Es gelingt deshalb die Cultur nur, wenn man von ganz reinem Ausgangsmaterial ausgeht. Zu diesem Zweck verfährt man folgendermassen: Man inficirt einige Meerschweinchen, Thiere, welche für Tuberculose ausserordentlich empfänglich sind, mit tuberkelbacillenhaltigem Material. Nach ca. 4 Wochen geht das erste der geimpften Thiere zu Grunde und die Section zeigt, dass eine ausgesprochene Tuberculose der Unterleibsorgane besteht. Man tödtet nun eines der anderen Meerschweinchen, reinigt dessen Haut auf das sorgfältigste mit heissem Wasser und Sublimatlösung ($^1/_{1000}$), schlägt mit geglühten Instrumenten die Haut zurück, eröffnet mit anderen sterilisirten Instrumenten das Peritoneum und zieht mit der geglühten Pincette die Milz hervor, welche bei diesem Infectionsmodus am stärksten ergriffen zu sein pflegt; von dieser schneidet man mit sterilisirter Scheere ein Stückchen, das Tuberkelknötchen trägt, ab, zerdrückt die Knötchen zwischen zwei aseptischen Scalpellen oder Objectträgern, damit die Tuberkelbacillen frei zu Tage liegen, und bringt dieses Material mit Hülfe eines starken Platindrahtes auf die Oberfläche von Blutserumröhrchen. Das Ganze muss möglichst rasch und mit der peinlichsten Sauberkeit vollführt werden; denn gelangt ein fremder Keim in das Serumröhrchen, so überwuchert dieser bald die Tuberkelbacillen. Der grösseren Sicherheit halber werden stets mehrere Röhrchen auf die beschriebene Weise beschickt. Da die Gläschen lange Zeit im Brütofen bei 37,5° zu verweilen haben, werden sie mit Gummikappen, welche in Sublimat desinficirt sind, verschlossen. Nach 14 Tagen erst bemerkt man, wenn die Cultur gelungen ist, die ersten Anfänge von Wachsthum in den Serumröhrchen. Es bilden sich in der Umgebung des zerquetschten Gewebsstückchens graue, trockne, kleine

Schüppchen aus, die unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrösserung aus zierlichen, verschlungenen Linien zusammengesetzt erscheinen. Die Entwicklung schreitet dann langsam vorwärts und nach 4—6 Wochen ist man in der Lage, von dieser Cultur weiter zu impfen. Zur Weiterzüchtung dienen zunächst ebenfalls Blutserumröhrchen. Auch bei dieser zweiten Generation wird das Wachsthum erst nach 2 Wochen deutlich.

Die späteren Generationen, gewöhnlich von der 5. oder 6. ab, wachsen schon üppiger, rascher, und besonders wenn man einen eigenen Brütofen benutzt, der mit Wasserdampf gesättigt ist, sodass die Gummikappen fortgelassen werden können, findet man schon nach 7—14 Tagen die ganze Serumoberfläche besät mit den charakteristischen trocknen Schuppen. Von der 5. Serumgeneration gelingt auch leicht die Uebertragung auf die Glycerinnährböden.

Auf Glycerinagar ist die Entwicklung viel ergiebiger, als auf Blutserum. Die Bacillen bilden hier einen grauen trockenen Belag aus spröden Bröckeln, mit denselben welligen, leicht erhabenen Zügen. Dieser Ueberzug setzt sich nach unten fort, überzieht das dort befindliche Condensationswasser, ohne es jedoch zu trüben, und wächst sogar, wenn man die Cultur lange genug im Brütofen lässt, an der freien Seite des Reagensglases, wo gar kein Nährboden mehr sich befindet, eine ziemliche Strecke weit hinauf.

Als flüssigen Nährboden wählt man am besten Kalbfleischbouillon mit 6 pCt. Glycerin, die in Erlenmeyer'sche Kölbchen gefüllt ist. Bei der Ueberimpfung auf Bouillon muss man die trockenen Schüppchen so in die Nährflüssigkeit bringen, dass sie auf deren Oberfläche schwimmen. Die Tuberkelbacillen sind nämlich ausserordentlich begierig nach Sauerstoff, sie entwickeln sich nur da üppig, wo die Luft genügend Zutritt hat. Auf der Kalbfleischglycerinbouillon wachsen die Tuberkelbacillen in Form eines Oberflächenhäutchens, das genau denselben Charakter zeigt, wie der Ueberzug auf dem Glycerinagar. Sie erreichen auch hier nach Wochen, unter günstigen Umständen (s. o.) bereits nach 10 Tagen, die Wandungen des Gefässes und wachsen gleichfalls etwas am Glase hinauf. Die untenstehende Bouillon bleibt — das ist für das Wachsthum der Tuberkelbacillen charakteristisch — vollständig klar.

Auf Kartoffeln, deren unteres Ende in eine Glycerinkochsalzlösung (Glycerin 5 pCt., NaCl 0,5 pCt.) hineinragt, kommen die Tuberkelbacillen ausserordentlich gut fort. Sie erzeugen auf der Kartoffeloberfläche dicke warzige Rasen. Die Glycerinlösung bleibt dabei klar; sie wird von dem bekannten Häutchen überzogen. Zur Herstellung solcher Culturen verwendet man die Roux'schen Kartoffelröhrchen.

Im Jahre 1892 hat Koch durch Kitasato ein Verfahren angegeben, die Tuberkelbacillen direct aus dem Sputum des Phthisikers zu

gewinnen. Der betreffende Patient wird angehalten, seinen Mund sorgfältig mit einem antiseptischen Gurgelwasser zu reinigen und sodann seinen Auswurf in eine sterilisirte Doppelschale zu entleeren. Einer der ausgehusteten Sputumballen wird in mehreren sterilisirten und mit sterilisirtem Wasser gefüllten Schalen durch Ausschwenken gewaschen und dabei von den ihm aussen anhaftenden Bakterien befreit. Aus der Mitte des Sputums wird eine Flocke mit dem Platindraht herausgenommen und auf Blutserumröhrchen verstrichen. Die Culturen, die sich hierbei entwickeln, zeigen ein etwas anderes Verhalten, als die aus dem Thierkörper gezüchteten; es entstehen runde, mehr weisse und durchsichtige Colonien; in den späteren Generationen aber wachsen sie genau ebenso, wie die auf die erstbeschriebene Art erhaltenen Bacillen.

Widerstandsfähigkeit der Tuberkelbacillen. Die Tuberkelbacillen werden erst durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 70°, eine Minute langes auf 95°, eine Stunde auf 60° und 4 Stunden langes Erhitzen auf 55° vernichtet; sie sind also widerstandsfähiger gegen Wärme, wie die meisten anderen vegetativen Bakterienindividuen, die ja für gewöhnlich bereits durch kurzes Verweilen bei Temperaturen zwischen 54 und 60° abgetödtet werden. Der Einwirkung des directen Sonnenlichtes widerstehen die Tuberkelbacillen nur relativ kurze Zeit, je nach der Dicke der Bakterienmassen einige Minuten bis einige Stunden. Das diffuse Tageslicht bringt sie nach einer Woche zum Absterben. Man kann die Tuberkelbacillen durch eine ganze Reihe von Generationen lange Jahre hindurch weiterzüchten, sie büssen dabei nichts an ihrer Lebensfähigkeit ein, nur werden sie allmählich etwas weniger virulent.

Spontane und experimentelle Tuberculose beim Thier. Spontantuberculose der Thiere kommt häufig nur beim Rinde und bei dem in der Gefangenschaft lebenden Affen vor; doch giebt es kaum ein Hausthier, das gegen die Tuberculose immun wäre. Von unseren Laboratoriumsthieren ist das empfänglichste das Meerschweinchen; einige wenige Tuberkelbacillen genügen, um die Infection bei diesem Thiere herbeizuführen. Ihm folgen das Kaninchen und die Feldmaus. Weniger empfänglich, jedoch keineswegs immun sind weisse Mäuse und Hunde. Jugendliche Thiere zeigen eine viel

grössere Disposition für die Tuberculose als alte. Typische tuberculöse Erkrankungsprocesse werden bei den Versuchsthieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Feldmäusen) hervorgerufen durch subcutane Injection, durch Impfung in die vordere Augenkammer, durch intrapleurale, intraperitoneale, intravenöse Injection oder durch Inhalation feucht verstaubter Tuberkelbacillen. Auch die letzte noch übrig bleibende Eintrittspforte der Tuberkelbacillen in den Organismus, die durch den Magendarmkanal, wurde von *Koch* im Thierversuch mit Erfolg zur Infection benutzt. Empfängliche Thiere, denen man mit der Nahrung Tuberkelbacillen in ziemlich grosser Zahl verabreicht, gehen an Darmtuberculose zu Grunde. Der entstehende tuberculöse Process ist, abgesehen von den Folgen der intravenösen Injection, zunächst immer ein *localer*, auf den Infectionsort beschränkter; derselbe schreitet aber stetig, wenn auch langsam, auf dem Wege der *Lymphbahnen* fort. Die Bacillen gelangen überraschend schnell in die der Infectionspforte zunächst gelegenen *Lymphdrüsen*. Bereits 3 Tage nach Ueberimpfung von tuberculösem Material in die vordere Augenkammer fand *Baumgarten* die Bacillen bis in die auricularen Lymphdrüsen vorgedrungen. Bei der Einspritzung der Bacillen in eine Vene kommt es sogleich zum Ausbruch einer allgemeinen *miliaren* Tuberculose.

Von grossem Interesse für das Verständniss mancher tuberculöser Localerkrankungen beim Menschen sind die Versuche von *Schüller*, welcher Tuberkelmaterial an einer beliebigen Stelle des Körpers dem Thiere einimpfte, darauf ein Trauma in der Gegend des Kniegelenks setzte und nun die Infection an diesem Punkte sich localisiren sah.

Die chronischen kalten Abscesse, welche man bei der bakteriologischen Untersuchung frei von pyogenen Mikroben findet, sind sicherlich auf Rechnung der Tuberkelbacillen zu setzen. Abgetödtete Tuberkelbacillen, die durch strömenden Wasserdampf oder sonst wie zum Absterben gebracht sind, entfalten im Experiment eine pyogene Wirkung. Sie sind *positiv chemotactisch*, sie ziehen die Leukocyten an.

Die eitererregende Substanz, die in den Leibern der Bacillen vorhanden ist, lässt sich nur sehr schwer aus ihnen extrahiren.

Injicirt man abgestorbene Tuberkelbacillen Kaninchen intravenös und tödtet später die Thiere (einzelne von ihnen gehen spontan zu Grunde), so zeigen sich Lunge und Leber mit kleinen Knötchen durchsetzt, die aus Rundzellen und epithelioiden Zellen, Riesenzellen, bestehen und die todten Tuberkelbacillen enthalten, die also von echten Tuberkeln nicht zu unterscheiden sind. Prudden und Hodenpyl, welche diese Versuche zuerst angestellt haben, glaubten auch die Bildung des Tuberkels als Product eines specifischen, im Protoplasmaleib der Tuberkelbacillen enthaltenen Bakterienproteins ansehen zu dürfen. Baumgarten theilt diese Ansicht nicht, er hält die Knötchenbildung durch die abgestorbenen Bakterien für eine Fremdkörpertuberculose (s. S. 280). Wodurch die Tuberkelbacillen überhaupt zur Bildung des Tuberkels Anlass geben, ob hierbei eine Toxinwirkung mitspielt, ist übrigens auch für die lebenden Bacillen noch nicht sichergestellt. Fraglos ist nur, dass der Tuberkel eine directe Folge der Anwesenheit des Tuberkelbacillus ist: denn dieser findet sich in jedem Tuberkel und wo man ihn dem Thiere beibringt, da entstehen mit Sicherheit auch Tuberkel. Bemerkenswerth ist, dass im Krankheitsbild der Tuberculose allgemeine Intoxicationserscheinungen, solange es sich um einen beginnenden, localisirten Process handelt und Mischinfect noch nicht vorliegt, eigentlich wenig hervortreten.

Pathologische Anatomie der Tuberculose beim Thier. Bei verschiedenen Thierarten werden durch die Bacillen vielfach von einander abweichende anatomische Veränderungen gesetzt. So findet sich in Leber und Milz von Meerschweinchen Coagulationsnekrose ohne eigentliche Verkäsung; bei Affen schnelle Erweichung und Bildung dünnflüssigen eitrigen Secretes; bei der Perlsucht der Rinder gleichzeitige Verkalkung und Verkäsung. Das häufigste Product der Tuberkelbacillen ist jedoch beim Thiere der Tuberkel, den man auch bei der experimentellen Erzeugung der Tuberculose beim Versuchs-

thier stets zu Gesicht bekommt. Derselbe gleicht in jeder Hinsicht den unten näher zu besprechenden Tuberkelknötchen der menschlichen Tuberculose.

Eintrittspforten des Tuberkelbacillus in den menschlichen Organismus. Weitaus am häufigsten hält der Tuberkelbacillus seinen Einzug in den menschlichen Körper durch die Athmung, auf dem Wege durch die Lunge. Die Zahl der übrigen tuberculösen Erkrankungen tritt gegenüber den Lungenaffectionen erheblich in den Hintergrund. Als zweitwichtigste Eingangspforte folgt der Digestionstractus, der besonders bei der Tuberculose des kindlichen Alters eine grosse Rolle spielt. Hier führt die Infection einestheils zur Lymphdrüsenschwellung am Hals, oft mit folgender Vereiterung (Scrophulose), anderestheils — und zwar häufig ohne primäre Darmaffection — zur Mesenterialdrüsenverkäsung oder zur chronischen Peritonitis. Bei Erwachsenen bildet der Digestionstractus relativ selten die Eintrittspforte für die Tuberkelbacillen, welche bei ihnen dann geschwürige Processe im Darm verursachen. Continuitätstrennungen der Haut geben eine dritte und gar nicht seltene Gelegenheit zur Infection mit Tuberkelbacillen. Fälle von Hauttuberculose und von Wundtuberculose sind in den letzten Jahren in grosser Zahl zur Kenntniss gekommen. Der sog. Leichentuberkel ist, wie genaue Untersuchungen ergeben, in diese Categorie zu rechnen. Auch die Zugehörigkeit des Lupus zur Tuberculose kann keinem ernstlichen Zweifel mehr begegnen; es ist Koch gelungen, aus den lupösen Knötchen seine Bacillen in Reincultur zu gewinnen.

Die pathogene Wirkung der Bacillen im menschlichen Körper. Das am meisten charakteristische Product der Tuberkelbacillen ist der Tuberkel; in demselben liegen die Bacillen hauptsächlich im Innern der Riesenzellen, theils in deren Centrum, theils an der Peripherie; aber auch in und zwischen den Rundzellen, die den Tuberkel zusammensetzen, finden sich die Bacillen. Bisweilen erscheinen die Stäbchen in den Riesenzellen nicht distinct gefärbt, sondern zerfallen.

Metschnikoff sieht in solchen Bildern Leichname von Tuberkelbacillen und hält in Folge dessen die Riesenzellen für Phagocyten. Die specifischen Knötchen besitzen nur kurze Lebensdauer und zerfallen schnell zu käsig-nekrotischem Material.

Ausser der Knötchenbildung entfalten die Tuberkelbacillen noch sehr mannigfaltige andere pathogene Wirkungen. Sie verursachen unter Umständen seröse, eitrige oder hämorrhagische Entzündung, in seltenen Fällen sogar rein fibrinöse Exsudation. Sie vermögen ferner käsig-nekrotisirende Entzündungen ohne vorherige Knötchenbildung zu erzeugen. In einzelnen Fällen hat die durch die Bacillen gesetzte Entzündung von Anfang an die Neigung zu Bindegewebsbildung, so dass sie bald zu indurativen Schrumpfungsprocessen führt. Diese grosse Verschiedenheit der durch die Tuberkelbacillen gesetzten anatomischen Veränderungen erklärt die Verschiedenheit des Standpunktes, welchen die pathologische Anatomie und die Klinik zum Theil noch gegenüber der Tuberculose einnehmen. Der Anatom sucht die verschiedenartigen Processe, trotz ihrer gleichen Aetiologie, beschreibend zu trennen. Für die Klinik ist der ätiologische Standpunkt der allein fruchtbare und darum der ausschlaggebende; sie betrachtet alle Krankheiten als tuberculöse, in deren Producten die Tuberkelbacillen nachweisbar sind.

Empfänglichkeit des Menschen für Tuberculose (Disposition). Die Tuberkelbacillen sind in der bewohnten Natur ausserordentlich verbreitet. Von den Menschen erkrankt ungefähr der siebente Theil an Tuberculose. Die Empfänglichkeit des Menschen für die Tuberculose ist danach keine besonders grosse. Diese Anschauung erfährt eine frappante Beleuchtung durch die neuerdings mehrfach gemachte Beobachtung, dass in den Bronchialdrüsen plötzlich verunglückter, sonst gesunder Menschen lebende und virulente Tuberkelbacillen enthalten waren (Loomis, Pizzini). In diesen Fällen haben die Bacillen die Lungen passirt, ohne eine Erkrankung zu veranlassen. In anatomisch-bakteriologi-

schem Sinne mögen solche Menschen, welche in guter Gesundheit Bacillen in den Bronchialdrüsen oder an anderen Stellen ihres Körpers beherbergen, als tuberculös bezeichnet werden; für die ärztliche Betrachtung darf nur derjenige als tuberculös gelten, welcher die klinischen Erscheinungen der Tuberculose darbietet.

Aus diesen Befunden geht aber auch die Bedeutung der allgemeinen Disposition für die Tuberculose hervor. Es ist klar, dass nur ein gesunder und widerstandsfähiger Körper die Bacillen ungefährdet in sich bergen kann, während jedes schwächende Moment den Bacillen das Wuchern im Körper erleichtert. Nicht immer wird der Zeitpunkt der Bacillen-Invasion und Erkrankung zusammenfallen; nur ein schlecht ernährter, durch Kummer und Sorge oder lange Krankheit geschwächter Organismus wird alsbald nach dem Eindringen der Bacillen erkranken. Eine besondere Disposition wird durch den Zuckerreichthum der Säfte beim Diabetes gegeben. Nicht selten verursachen Contusionen der Lunge eine Mobilisirung bis dahin latenter Tuberkelbacillen (traumatische Phthise). Besondere Kräftigung im Kampf gegen die Bacillen scheint das Höhenklima dem Menschen zu verleihen. Zonen von über 2000 m Höhe erfreuen sich einer ziemlich weit gehenden Tuberculoseimmunität. In den grossen Städten Mexico, Puebla, die 2000 bis 2500 m über dem Meeresspiegel liegen, soll die Phthise trotz ihrer starken Bevölkerung nur höchst selten anzutreffen sein.

Localisation der Tuberculose beim Menschen. Beim Menschen verläuft die Tuberculose meist local als Lungentuberculose; primäre Tuberculose anderer Organe gehört beim Erwachsenen zu den Seltenheiten. Von den Lungen aus erfolgt im Verlauf der Erkrankung sehr häufig eine Propagation der Bacillen, theils durch Contact in die Pleura oder andere Organe, theils durch Vermittlung des expectorirten bezw. verschluckten Sputums in Kehlkopf und Darm. Auch in diesen Organen verläuft die Tuberculose als localisirte Erkrankung. Auf dem Wege von Lymph- und Blutbahnen werden die

Bacillen in die Hirnhäute, zum Urogenitalapparat, in Knochen und Gelenke verschleppt, auch hier Localerkrankungen hervorrufend. Hoch fieberhafte und schnell tödtliche **allgemeine Tuberculose** tritt ein, wenn Tuberkelbacillen in grösserer Menge in die Lungenvenen gerathen und nun eine schnelle Dissemination derselben über den ganzen Körper erfolgt (**Miliartuberculose**). In diesem Falle sind Tuberkelbacillen im Blut nachweisbar.

Mischinfection. Das klinische Symptomenbild der menschlichen Tuberculose ist bisweilen ganz erheblich dadurch verändert, dass in den Krankheitsherden neben dem eigentlichen Erreger noch andere Mikroorganismen wuchern. Besonders in den Lungencavernen ist dies fast regelmässig der Fall: in den Wandungen derselben können Sarcinen, Streptokokken, Staphylokokken, Tetragenus, die Bacillen des blauen Eiters, Proteusarten u. a. m. sich einnisten. Es entstehen dadurch septische und pyämische Erscheinungen, die dem tuberculösen Process als solchem fremd sind. So beruht das stark intermittirende Fieber, das man bei so vielen Phthisikern beobachtet, wahrscheinlich zumeist auf Streptokokkenwirkung (Streptokokkencurve).

Vorkommen und Verbreitung des Tuberkelbacillus. Die Tuberkelbacillen finden sich in erster Linie in der Lunge und im Sputum der Lungenphthisiker; weiter in sämmtlichen tuberculösen Processen, zu denen auch der Lupus zu rechnen ist. Das Blut enthält nur bei der allgemeinen Miliartuberculose Bacillen und zwar in geringer Zahl. Die **Ansteckung** kann durch alle Krankheitsproducte vermittelt werden. Am gefährlichsten ist in dieser Hinsicht selbstverständlich der tuberculöse Auswurf; viel weniger in Betracht kommen die Fäces bei Darmtuberculose, der Urin bei Urogenitaltuberculose, der Eiter bei Knochentuberculose. Durch den Auswurf von Phthisikern, die anstatt des Spucknapfes sich zu bedienen, auf den Boden oder in das Taschentuch spucken, wird der Tuberkelbacillus in der Umgebung der Kranken verbreitet. Er leistet der Austrocknung erheblichen Widerstand und erhält

sich beispielsweise im angetrockneten Sputum 6 Monate lang lebensfähig und infectionstüchtig. Das vertrocknete, pulverig zerfallene Sputum nun wird nur zu leicht bei jeder Gelegenheit aufgewirbelt, zerstäubt und die Tuberkelbacillen können auf diese Weise in die Luftwege anderer Individuen gelangen und dort Infection veranlassen.[1])

Das Verdienst, diesen Weg der Verbreitung der Tuberkelbacillen ins rechte Licht gesetzt zu haben, gebührt Cornet. Mit dem Staub der Wände, des Fussbodens, der Möbel etc. aus Krankensälen und Wohnzimmern, in denen derartig unreinlich mit ihrem Auswurf umgehende Phthisiker lebten, konnte Cornet Meerschweinchen tuberculös inficiren; der Staub von Localitäten dagegen, in denen Tuberculöse nicht verkehrten, erwies sich stets als tuberkelbacillenfrei.

Es muss jedoch an dieser Stelle auf die Befunde von Kitasato hingewiesen werden, welcher durch das Culturverfahren nachwies, dass nicht selten im Auswurf der Phthisiker die Tuberkelbacillen abgestorben sind. Wie weit hierdurch die Anschauung von der Gefährlichkeit des phthisischen Auswurfs einzuschränken ist, entzieht sich vorläufig der sicheren Beurtheilung.

Eine weitere Quelle der Ansteckung, deren Tragweite nicht unterschätzt werden darf, bildet die Milch perlsüchtiger Kühe. Die Perlsucht des Rindviehes ist eine Manifestation des Tuberkelbacillus, ein tuberculöser Process, der sich von der menschlichen Tuberculose nur durch die neben der Verkäsung einhergehende Verkalkung unterscheidet. Die

---

1) Nach einer neueren Mittheilung von Flügge sind die grösseren Sputa selbst, frisch wie eingetrocknet, weniger verderblich. Die Hauptgefahr liegt in den mit dem Sputum gleichzeitig ausgehusteten feinsten Flüssigkeitstheilchen, die sich lange in der Luft schwebend zu erhalten vermögen und von der Umgebung des Phthisikers eingeathmet werden. Diese Tröpfchen sind, wie Flügge experimentell nachwies, Träger von Bacillen. Wie weit diese Feststellung die Stellung des Arztes gegenüber dem Sputum in prophylactischer Hinsicht (s. S. 268) zu beeinflussen vermag, lässt sich noch nicht absehen.

Milch der an Perlsucht erkrankten Kühe enthält ausserordentlich häufig (bei 50 pCt. der kranken Thiere) Tuberkelbacillen, selbst dann, wenn man an dem Euter keine tuberculösen Veränderungen zu constatiren vermag. Bedenkt man nun, eine wie häufige Erkrankung des Rindviehes die Perlsucht darstellt — sie trifft in manchen Bezirken 20—50 pCt. aller Kühe — so liegt die Gefahr, welche der Genuss roher oder ungenügend gekochter Milch, besonders der Mischmilch der grossen Städte, in erster Linie für die Kinderwelt mit sich bringt, klar auf der Hand. Der Salzsäuregehalt des Magens bietet keinen genügenden Schutz; die Tuberkelbacillen passiren die Magenbarriere und gelangen, wenigstens zu einem Theile, unversehrt in den Darm. Ein grosser Procentsatz der tuberculösen Erkrankungen des Darms und des Peritoneums, welche im Kindesalter so häufig sind, dürfte auf den Genuss derartig inficirter Milch zurückzuführen sein. Der Genuss von Fleisch perlsüchtiger Rinder wird wohl nur ausnahmsweise Anlass zur Entstehung von Darmtuberculose geben können. Die Theile, welche Knoten enthalten, werden nicht zum Verkauf zugelassen und die knotenfreien Stücke enthalten keine Bacillen. Nur in Fällen von acuter allgemeiner Miliartuberculose könnte das tuberkelfreie Fleisch Bacillen enthalten, die ihm durch das Blut zugeführt sind.

Der diagnostische Nachweis der Tuberkelbacillen ist für die frühzeitige Erkennung der Tuberculose von der allergrössten Wichtigkeit. Dank dem specifischen Verhalten der Tuberkelbacillen bei der Färbung ist dieser Nachweis durch das Mikroskop mit aller Sicherheit zu führen.

a) Nachweis der Bacillen im Sputum (Eiter). Das Sputum wird der bequemen Uebersicht halber auf einen schwarzen Teller oder eine Glasschale, die auf schwarzem Untergrund (Papier) steht, ausgegossen. Man sucht nun sorgfältig aus dem Auswurf die bekannten gelblichen Klumpen („Linsen“) heraus, bringt diese oder sonst einen eitrigen Theil des Sputums mit Hülfe der Pincette auf ein Deckgläschen und zerdrückt, verreibt und vertheilt das Material möglichst gleichmässig auf der Oberfläche des letzteren. Nachdem das Deckgläschenpräparat lufttrocken geworden, wird es in gewohnter Weise mit der

Pincette 3 mal durch die Flamme gezogen, dann werden ein paar Tropfen frisch bereiteter Anilinwasserfuchsin- oder vorräthiger Carbolfuchsinlösung aufgeträufelt und das Präparat über der Flamme bis zur deutlichen Dampfentwickelung erhitzt. Nach einer Dauer von 1 Minute wird das Deckglächen einige Secunden in Salpetersäure (15 bis 20 pCt.) zur Entfärbung hin und hergeschwenkt, darauf in (70 pCt.) Alkohol gebracht behufs Abspülung des durch die Salpetersäure gelösten Farbstoffs. Diese beiden Manipulationen werden so oft wiederholt, bis das Präparat kaum mehr gefärbt erscheint. Es ist in dem Präparat nun alles entfärbt und nur die Tuberkelbacillen, wenn solche vorhanden sind, haben die Farbe noch festgehalten. Der Alkohol wird mit destillirtem Wasser abgespült. Damit die tingirten Tuberkelbacillen schärfer von der entfärbten Umgebung sich abheben, wird diese jetzt nachgefärbt, indem man wässrige verdünnte Methylenblaulösung oder verdünnte Vesuvinlösung auf ganz kurze Zeit auf das Präparat bringt. Es wird dann wieder mit destillirtem Wasser abgespült und nun das Präparat in der gewöhnlichen Weise zur Betrachtung fertig gestellt. Die Untersuchung geschieht am besten mit Oelimmersion; man sucht nach roth gefärbten, leichtgekrümmten Bacillen; wo man solche antrifft, da kann es sich um nichts anderes handeln, als um Tuberkelbacillen. Bisweilen sieht man noch rothe Schimmelpilzsporen, Bacillensporen, Haartheilchen, Fragmente von verhornten Epithelzellen, Cholestearintafeln, Fettsäurekrystalle und dergl. Elemente, die der Entfärbung getrotzt haben; allein diese Gebilde wird selbst der Mindergeübte mit Tuberkelbacillen kaum verwechseln.

Die Entfärbung und Contrastfärbung können zusammen vorgenommen werden (B. Fränkel-Gabbet), indem man der zum Nachfärben benutzten Lösung die entfärbende Säure zusetzt. Nach der Färbung mit heissem Carbolfuchsin kommen die in Wasser abgespülten Deckgläschen in folgende Lösung: 20 Salpetersäure, 30 Alkohol, 50 Wasser, Methlenblau bis zur Sättigung. Nach dem Abspülen mit Wasser ist das Präparat dann fertiggestellt.

Um spärliche Tuberkelbacillen leichter im Sputum nachzuweisen, empfiehlt es sich nach der Vorschrift von Biedert dasselbe im Reagensglase mit Wasser zu verdünnen, Kali- oder Natronlauge zuzusetzen und so lange aufzukochen, bis die Flüssigkeit homogen erscheint. Man lässt dann sedimentiren; die Bacillen sinken vermöge ihrer Schwere auf den Boden des Reagensglases und man untersucht nun den Bodensatz nach einer der eben beschriebenen Methoden.

b) Untersuchung der Fäces. Man sucht eine Schleim- oder Eiterflocke aus den Fäces heraus und verfährt mit derselben genau so, wie mit dem Sputum.

c) Nachweis der Bacillen im Urin. Man lässt den meist eitergetrübten Urin im Spitzglas sedimentiren oder man centrifugirt ihn. Das Sediment wird in etwas dickerer Schicht, wie das Sputum auf die Deckgläschen aufgetragen, sonst aber genau wie jenes behandelt. Im Urin pflegen die Tuberkelbacillen immer in kleinen Haufen (Nestern) zusammenzuliegen.

d) Eiter kalter Abscesse und Exsudate von phthiseverdächtigen Pleuritikern durchsucht man sehr häufig vergebens nach Tuberkelbacillen. Injicirt man diese Flüssigkeiten (ev. nach Centrifugiren) Meerschweinchen intraperitoneal, so sieht man diese nicht selten an experimenteller Tuberculose zu Grunde gehen. Man ist auf diese Weise in der Lage, allerdings erst nach Wochen, die Diagnose auf das Vorhandensein von Tuberkelbacillen zu stellen.

e) Färbung der Bacillen in Schnitten. Das Färben der Schnitte in heissen Lösungen ist nicht angängig. Die Präparate bleiben deshalb 12—25 Stunden bei Zimmertemperatur oder 1—2 Stunden bei 37° C. im Brütofen in der Anilinwasserfarblösung resp. dem Carbolfuchsin. Man entfärbt sie in 10proc. Salpetersäure ca. 2 Minuten lang. bis sie grünlichblau, dann in 70proc. Alkohol, bis sie blassrosa erscheinen; es folgt das Einbringen in Wasser, Nachfärben mit verdünntem wässrigen Methylenblau resp. Vesuvin (2—3 Minuten), Entwässern in absolutem Alkohol, Aufhellen in Cedernöl, Einbetten in Canadabalsam.

f) Untersuchung der Milch auf Bacillen. Die Milch wird zweckmässig zuerst centrifugirt; die Deckgläschenpräparate bringt man vor der Färbung 4—6 Minuten in Chloroform zur Extraction des Fettes; nach dem Herausnehmen lässt man das Chloroform verdunsten.

Der gelungene Nachweis von Tuberkelbacillen im Sputum sichert in unantastbarer Weise die Diagnose der Lungentuberculose; ein negatives Untersuchungsresultat gestattet erst nach sehr häufiger Wiederholung ein gewisses Urtheil. Der Nachweis von Tuberkelbacillen im Stuhlgang gestattet nur dann die Diagnose auf Darmtuberculose, wenn primäre Lungentuberculose fehlt; ist diese vorhanden, so werden fast immer Sputa verschluckt, deren Bacillen unverändert in den Faeces erscheinen. Aus diesem Grunde hat die Untersuchung der Stuhlgänge nur recht selten praktische Bedeutung. Färbt man ein Urinsediment wegen Verdacht auf Urogenitaltuberculose, so ist an die Möglichkeit einer Verwechslung mit Smegmabacillen (s. bei Syphilis) zu denken, welche ebenfalls die einmal angenommene Farbe ziemlich fest gegen Säure be-

wahren. Diese sind aber von den Tuberkelbacillen leicht dadurch zu unterscheiden, dass sie in absolutem Alkohol in einer Minute völlig entfärbt werden, während die Tuberkelbacillen in demselben ihre Farbe bewahren.

Prophylaxe. Die Hauptquelle tuberculöser Infection ist das Sputum der Phthisiker. Wenn es gelingen könnte, jeden bacillenhaltigen Auswurf unschädlich zu machen, so wäre ein vollständiges Erlöschen der Tuberculose wohl denkbar. Die allzulebhafte Verfolgung dieses idealen Zieles führt indess zu Härten gegen die tuberculös Erkrankten und muss deshalb durch ärztlich-humane Gesichtspunkte gemildert werden. Und eine gewisse Milde ist hier um so mehr am Platze, als man durch die Stärkung der persönlichen Widerstandsfähigkeit, d. h. durch Besserung der allgemeinen Lebensbedingungen, die Erkrankungsmöglichkeiten in nicht geringerem Grade zu vermindern vermag, wie durch die Vernichtung der Bacillen. Jedenfalls aber sind die folgenden Grundsätze durchzuführen bezw. dem allgemeinen Bewusstsein einzuprägen. Die Phthisiker sind anzuhalten, nur in Spucknäpfe aus Glas oder Porzellan auszuwerfen, die mit Wasser angefüllt sind, damit dem Sputum keine Gelegenheit geboten ist, anzutrocknen und zu verstäuben. In diesem letzteren liegt die grösste Gefahr und deswegen müssen alle verstäubungsfähigen Füllmittel der Spucknäpfe, wie Sand, Asche u. dergl., vermieden werden. Eine Desinfection des Auswurfs mit antiseptischen Mitteln hat keinen Zweck, da die meisten dieser Substanzen mit dem Sputum Eiweissgerinnungen eingehen, welche dessen Ballen mit einer dichten Hülle umgeben und die im Innern lebenden Tuberkelbacillen vor der Berührung mit dem Desinficiens schützen. Im allgemeinen dürfte es genügen, die Spucknäpfe in die Closets zu entleeren, da die Tuberkelbacillen in faulenden Gemengen sicher zu Grunde gehen. In Krankenhäusern wird man am besten die Sputa mit den anderen Excreten gemeinsam durch Kochen sterilisiren (s. Desinfection. Anhang). Besondere Aufmerksamkeit ist dem Phthisiker im Freien zu widmen. Der auf Strassen, Wege etc. geschleuderte Auswurf

ist vor allem gefährlich, weil er bei der Zerstäubung zahllose Andere der Infectionsgefahr aussetzt. Der Gebrauch des Taschentuchs für den Auswurf ist ebenfalls nicht ohne Bedenken, weil auch hierbei die Gefahr der Austrocknung und Verstäubung besteht. Es sind deshalb mit Recht für Phthisiker zur Bergung des Auswurfs kleine Taschenfläschchen, z. B. das Dettweiler'sche Spuckfläschchen, empfohlen worden; doch ist nicht zu verkennen, dass der weiteren Verbreitung dieser Fläschchen gewisse schwerbesiegbare Vorurtheile entgegenstehen und dass bei vorsichtiger Handhabung das Taschentuch immerhin noch tolerirt werden kann.

Die Zimmer, in denen Lungenschwindsüchtige sich aufhalten, sollen recht häufig feucht gereinigt und abgewischt werden, um einem Verstäuben des etwa doch auf den Boden oder die Möbel gerathenen Sputums nach Möglichkeit vorzubeugen. Nach dem Ableben eines Tuberculösen soll die Desinfection der Wohnräume, überhaupt aller Gegenstände, mit welchen der Kranke in Berührung gekommen, genau so durchgeführt werden, wie bei anderen Infectionskrankheiten. In den Krankenhäusern, Gefängnissen etc. sollen die an Tuberculose Erkrankten von den übrigen Insassen isolirt werden.

Bei Darm- und Urogenitaltuberculose und bei tuberculösen Eiterungen ist darauf zu achten, dass die Fäces, der Urin oder der Eiter unschädlich gemacht werden. Kranken mit Urogenitaltuberculose ist der geschlechtliche Verkehr zu verbieten, da mit dem Sperma die Krankheit übertragen werden kann.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass Milch nie roh genossen, sondern vor dem Gebrauch gekocht werden soll. Was den Genuss von Fleisch anlangt, so soll, wenn Tuberculose bei Schlachtvieh constatirt und die Krankheit nicht ganz streng in einem Organ localisirt ist, am besten das Fleisch des betreffenden Thieres ganz und gar verboten oder wenigstens nur abgekocht verkauft werden.

Heredität der Tuberculose. Man unterscheidet eine directe Vererbung der Tuberculose, bei welcher die Krankheit als

solche auf die Nachkommen übergeht, und eine indirecte, bei welcher nur die Anlage, die Disposition zu der Krankheit, vererbt wird. Bei der indirecten Heredität haben die Kinder von dem tuberculösen Vater oder der Mutter einen schwächlichen Körper, eine schmale Brust, kurzum den phthisischen Habitus geerbt. Sie sind nicht tuberculös, aber sehr dazu geneigt, es zu werden (Sujets tuberculisables. Peter).

Fälle von directer Heredität, von congenitaler Tuberculose sind sowohl aus der menschlichen Pathologie, wie aus der Thiermedicin bekannt, allein ihre Zahl ist in Anbetracht der grossen Verbreitung der Krankheit eine ausserordentlich geringe. Dasselbe gilt für die Tuberculose der ersten Lebenstage. Dagegen ist die Sterblichkeit an Tuberculose im frühen Kindesalter, besonders im ersten Lebensjahre, eine ganz enorme.

Die meisten Autoren nun nehmen an, dass diese hohe Mortalität leicht ihre Erklärung finde in den vielen Infectionsgefahren, denen ein Kind tuberculöser Herkunft nach der Geburt ausgesetzt sei. Die Küsse des phthisischen Vaters, die Milch der phthisischen Mutter sind ihm in gleicher Weise gefährlich, abgesehen davon, dass es bei nachlässiger Behandlung des Sputums seitens der Eltern wohl auch häufig Gelegenheit hat, die Tuberkelbacillen einzuathmen. Dass gerade das erste Lebensjahr so hart mitgenommen wird, lässt sich so erklären, dass in diesem zarten Alter die Kinder mehr disponirt und weniger widerstandsfähig gegen den Tuberkelbacillus sind, wie später. Es würde sich in diesen Fällen also um eine indirecte Heredität, nicht um eine eigentlich congenitale Tuberculose handeln.

Baumgarten, wohl der entschiedenste Anhänger der directen Heredität der Tuberculose, vertritt die Ansicht, dass die Tuberkelbacillen während des fötalen Lebens auf die Frucht übertragen werden. Der vererbte Keim käme aber nicht zur Proliferation, weil die Gewebe des Neugeborenen in ihrer Lebensenergie ihm einen erheblichen Widerstand entgegensetzen. Die Bacillen blieben nun gewissermaassen

latent in den Lymphdrüsen, im Knochenmark etc., um später unter dem begünstigenden Einfluss eines Traumas, einer intercurrenten Erkrankung oder beim Abnehmen der Wachsthumsenergie der Zellen ihre deletäre Wirkung zu entfalten. Gestützt wird diese Anschauung durch die Befunde von Landouzy und Martin, Birch-Hirschfeld und Schmorl u. a., die in anscheinend gesunden Organen von Föten tuberculöser Mütter die Koch'schen Bacillen nachzuweisen vermochten. Dem gegenüber betont Gärtner, dass die jugendlichen Zellen keinen besonders schädigenden Einfluss auf die Bacillen ausüben könnten; die Tuberculose nimmt in der Jugend einen viel rascheren Verlauf, als im Alter, und im Thierexperiment ist ein Unterschied zwischen jungen und alten Thieren nicht zu constatiren. Auf der anderen Seite aber ist Gärtner der Ansicht, dass bei der Geburtsarbeit, vielleicht durch Zerreissungen der Placenta, die Bacillen von der Mutter auf das Kind übertreten können. Die Möglichkeit eines solchen Uebergehens der Tuberkelbacillen auf die Frucht hat Gärtner selbst durch seine Untersuchungen an Mäusen, Kanarienvögeln und Kaninchen vollkommen sicher gestellt. Die fötale Infection findet danach spät statt und sie wird aller Wahrscheinlichkeit nach nur durch „einen oder einige wenige Bacillen bewirkt"; in Folge dessen kann die Krankheit auch nicht bereits bei der Geburt manifest sein, sie tritt erst in die Erscheinung, wenn das Kind einige Zeit extrauterin gelebt hat. Auch die primären Tuberculosen der Haut, der Gelenke, der Knochen, der Drüsen, der Milz, der Leber, die in der ersten Kindheit nicht selten sind, deuten auf eine hämatogene, fötale Infection hin. Der Einwand, dass die Häufigkeit der Lungentuberculose gegen das überwiegende Vorkommen der hämatogenen fötalen Uebertragung spreche, ist nach Gärtner wohl von Berechtigung; allein es sei dabei zu bedenken, dass trotz der am meisten in die Augen springenden Veränderungen die Lunge keineswegs immer der Sitz des tuberculösen Primäreffects zu sein brauche. Die Lunge des Menschen ist „durch ihren Bau, durch ihre Lage,

ihren Chemismus besonders geeignet für das Haften und die Entwicklung der Tuberkelbacillen", die von irgend einem anderen primären Herd (vielleicht fötalen Ursprungs) in sie gelangen. Auf die Frage, ob die Uebertragung der Tuberculose auf die Frucht auch von Seiten des Vaters vor sich gehen kann, giebt Gärtner eine verneinende Antwort. Er machte Kaninchen- und Meerschweinchenböcke durch Injection der Bacillen in die Hoden tuberculös und setzte sie mit Weibchen zusammen; es kamen keine inficirten Junge zur Welt, dagegen wurden bei zahlreicher Anwesenheit der Bacillen im Samen die Mütter angesteckt.

Therapeutische Versuche. Es liegen zahlreiche Bemühungen vor, gegen Tuberculose zu immunisiren und auf diesem Wege die Tuberculose zu heilen; man versuchte dies mit der Einverleibung des Blutserums von Thieren, die gegen die Krankheit relativ refractär sich verhalten, von Hunden (Richet und Hericourt) und von Ziegen; ferner hat man sich bemüht, durch abgeschwächte oder durch sterilisirte Tuberkelbacillenculturen Immunität zu erzielen. Alle diese Anstrengungen sind bisher nicht von Erfolg gekrönt worden. Richet behauptete eine Zeit lang, dass es ihm gelungen sei, Hunde zu vacciniren, indem er ihnen Geflügeltuberculose oder ganz geringe Mengen von Säugethier-Tuberkelbacillen injicirte. Seine Angaben fanden keine Bestätigung.

Eine directe und specifische Einwirkung auf die tuberculösen Herde suchte R. Koch mittelst seines Tuberculins zu erzielen. Koch stellte dieses dar, indem er ausgewachsene (6—8 Wochen alte) Bouillonculturen von Tuberkelbacillen bis zu $^1/_{10}$ ihres Volumens auf dem Wasserbad eindampfte und die Culturflüssigkeit von den todten Bacillenleibern mittelst Filtration durch Thon- oder Kieselguhrfilter befreite. Die Thierversuche ergaben, dass gesunde Meerschweinchen anstandslos bis zu 2 ccm Tuberculin bei subcutaner Injection vertragen, während tuberculöse, vier Wochen vorher inficirte Thiere nach einer Dosis von 0,6 ccm bereits zu Grunde gehen. Die Autopsie der nach Tuberculin-

injection gestorbenen Thiere lieferte folgenden Befund: Die tuberculöse Impfstelle ist stark geröthet, ebenso die benachbarten Lymphdrüsen. In den Organen ist mikroskopisch eine enorme Erweiterung der Capillaren um die Tuberkelherde zu constatiren. Geradezu pathognomonisch sind die hämorrhagieähnlichen Flecke an der Leberoberfläche. Tuberculöse Meerschweinchen, die mit geringen Dosen von Tuberculin (1 mg anfangs, steigend bis 0,1 und 0,2 g) behandelt werden, zeigen eine auffallende Beeinflussung ihres Krankheitszustandes; es kommt zur Besserung des primären Impfherdes am Bauche, hierauf zur Verkleinerung der nächstgelegenen geschwollenen Lymphdrüsen; eine definitive Heilung tritt aber, wie spätere Publicationen aus dem Koch'schen Institut gezeigt haben, nur ausnahmsweise ein. Die Thiere bleiben länger am Leben, als nicht mit Tuberculin behandelte tuberculöse Control-Meerschweinchen. Der Leichenbefund der behandelten Thiere ergiebt einen erheblichen Rückgang, zum Theil eine Vernarbung der tuberculösen Processe in den Unterleibsorganen; schliesslich erfolgt der Tod aber doch durch Lungentuberculose.

Die Heilwirkung des Tuberculins stellt sich Koch so vor, dass durch dasselbe die nekrotisirende Substanz, welche immer in der Umgebung der Tuberkelherde sich befinde, in ihrer Menge gesteigert werde, so dass eine Coagulationsnekrose auf weitere Strecken sich ausbilde, die den Bacillus am Weiterwachsen verhindere, ihn bisweilen sogar zum Absterben bringe. Im Gegensatz zu der ursprünglichen Meinung von Koch ist die Einwirkung des Tuberculins auf tuberculöse Gewebe jedoch keine specifische, ihm allein zukommende. Wie Römer zuerst gezeigt, erzeugen die Siedeproducte (Proteine) von anderen Mikroorganismen genau dieselbe Reaction.

Die Einwirkung des Tuberculins auf gesunde und kranke Menschen ist in so zahlreichen diagnostischen und therapeutischen Versuchen erprobt worden, dass ein abschliessendes Urtheil jetzt möglich ist. Diagnostisch hat sich

das Tuberculin als ein äusserst empfindliches Reagens auf tuberculöse Herde erwiesen. Bei subcutaner Injection von 5 mg verursacht es bei Gesunden gar keine Einwirkung; bei Tuberculösen dagegen bringt diese Dose ein mehrere Stunden anhaltendes Fieber von mittlerer Höhe hervor, während gleichzeitig an den tuberculösen Herden, soweit sie der Untersuchung zugänglich sind, eine in Röthung und Schwellung sich kundgebende Localreaction bemerkbar wird. Anfangsdosen von 10 mg verursachen bei Tuberculösen höhere und längere Temperatursteigerung, oft unter Kopfschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen. So hohe Dosen verursachen auch bei Gesunden fieberhafte Allgemeinerscheinungen.

Die unzweifelhafte diagnostische Bedeutung minimaler Tuberculindosen wird practisch leider dadurch illusorisch, dass jeder Mensch nach der Injection fiebert, welcher überhaupt Tuberkelbacillen in sich birgt, auch wenn diese latent und abgekapselt z. B. in Lymph- oder Bronchialdrüsen sitzen. Es hat sich in vielen Fällen herausgestellt, dass anscheinend gesunde Menschen nach Tuberculin wie Tuberculöse fieberten; nach den obigen Angaben über das häufige Vorkommen von Tuberkelbacillen bei Gesunden kann diese Erscheinung nicht befremden. Man hat aber kein Recht, im ärztlichen Sinne eine Tuberculose zu diagnosticiren, wenn bloss die Anwesenheit von Tuberkelbacillen im Innern des Organismus erwiesen ist. Bei der Diagnose der Tuberculose ist die Sachlage eine durchaus andere, als etwa bei Diphtherie und Cholera. Es ist von grossem sanitätspolizeilichem Interesse, auch bei solchen Personen auf Diphtherie oder Cholera zu diagnosticiren, welche trotz anscheinend völliger Gesundheit die Erreger jener Krankheiten im Speichel bezw. in den Dejectionen bergen, weil auch von solchen Fällen weitere Infectionen ausgehen können. Bei der Tuberculose aber ist nur derjenige gefährlich, welcher wirkliche Krankheitserscheinungen darbietet, d. h. in diesem Falle Tuberkelbacillen mit dem Sputum oder anderen Excreten von sich giebt. Es deckt sich also bei der Tuberculose durchaus das diagnostische Interesse des Arztes und des Hygienikers,

während diese bei der Cholera und Diphtherie zum Theil divergiren. Nach diesen Darlegungen ist die Anwendung von Tuberculineinspritzungen zu diagnostischen Zwecken auf ätiologisch dunkle Fälle wirklicher Krankheit zu beschränken. Vielfach hat man aber auch in solchen Fällen davon Abstand genommen, weil nach einzelnen Erfahrungen die Möglichkeit gegeben ist, dass die Bacillen im Anschluss an die Tuberculininjection aus einem vorher begrenzten Herde über den Gesammtorganismus sich verbreiten.

Die therapeutischen Versuche mit dem Tuberculin an tuberculösen Menschen haben folgende Resultate ergeben. Der Lupus wird durch das Tuberculin zuweilen günstig beeinflusst; ausgebreitete lupöse Herde werden nekrotisirt und eliminirt, sodass völlige Heilung erfolgen kann; allein es ist noch kein Fall bekannt, in dem es nicht zu Recidiven gekommen wäre. Kehlkopfgeschwüre reinigen sich in ausgezeichneter Weise unter Tuberculininjectionen und kommen zur Heilung; auch hier bleiben Recidive gewöhnlich nicht aus. Darm- und Peritonealtuberculose scheinen verhältnissmässig günstig bei Tuberculinbehandlung zu verlaufen. In allen diesen Categorien aber tritt die Thatsache hervor, dass die Erfolge nicht endgültige sind, weil dem Tuberculin immunisirende Eigenschaften fehlen. Tuberculöse Affectionen der Knochen und Gelenke werden gar nicht beeinflusst. In Bezug auf die Lungentuberculose ist mit Sicherheit zu sagen, dass bei vorgeschrittenen Infiltrationen, bei Höhlenbildung und Mischinfectionen ein Erfolg durch die Tuberculinbehandlung nicht mehr erzielt wird. Aber auch ob die beginnende Phthise nach der ursprünglichen Koch'schen Methode geheilt werden kann, ist recht fraglich. Einer sehr grossen Reihe ungünstiger Ausgänge stehen einige zweifellose Fälle von incipienter Tuberculose mit sehr günstigem Verlauf gegenüber. Es bleibt der Einwand offen, dass die erzielten Erfolge in diesen Fällen nicht dem specifischen Mittel, sondern der gleichzeitig geübten Ernährungs- und Allgemeintherapie zu verdanken sind. Von den Aerzten ist das Tuberculin fast ganz verlassen

worden. In der Veterinärmedicin wird es, besonders in Frankreich, zu diagnostischen Zwecken noch in grossem Maassstabe und, wie es scheint, mit grossem Erfolge angewandt.

Die neuen Tuberculinpräparate TO und TR. Nach dem Misserfolg seines ursprünglichen Tuberculins hat Koch ununterbrochen an der Verbesserung der Tuberculinpräparate gearbeitet. Er stellte zunächst fest, dass die Immunisirung beim Thiere durch die subcutane Einverleibung in ihrer Form unversehrter Tuberkelbacillen sich nicht bewerkstelligen lässt. Er versuchte deshalb, die Tuberkelbacillen mechanisch zu zerreissen, um sie leichter resorbirbar zu machen. Die Culturen wurden im Vacuumexsiccator getrocknet und im Achatmörser ohne Zusatz so lange zerrieben, bis nur noch ganz wenige Bacillen mikroskopisch nachzuweisen waren. Das Pulver wurde in destillirtem Wasser aufgeschwemmt und eine halbe bis drei Viertel Stunde lang centrifugirt. Koch erzielte auf diese Weise eine Trennung in eine obere durchsichtige opalescirende Schicht, die keine Bacillen enthielt, und in einen fest adhärirenden Bodensatz. Letzterer wurde wiederum, genau wie eben beschrieben, getrocknet, zerrieben und centrifugirt und diese ganze Procedur so oft wiederholt, bis alle Bacillen gewissermaassen in Lösung übergegangen waren. Koch stellte nun zunächst fest, dass die so erhaltenen Lösungen leicht resorbirbar waren, dass sie zu keiner Abscessbildung Veranlassung gaben. Es zeigte sich dabei aber, dass die durch das erste Centrifugiren gewonnene Flüssigkeit sich verschieden verhielt von den bei der zweiten und den späteren Centrifugirungen dargestellten; Koch bezeichnet die erstere als Tuberculin O (obere Schicht, TO), die anderen alle, die sich in ihrer Wirksamkeit gleichen, als Tuberculin R (TR, Restsubstanz). Das TO enthält die im Glycerin löslichen Bestandtheile der Tuberkelbacillen, das TR dagegen die unlöslichen. Es ist leicht verständlich, dass die Eigenschaften des TO sich mit denen des alten Tuberculins im Grossen und Ganzen decken. Das TR dagegen weist nach Koch deutlich immunisirende Eigenschaften auf und erzeugt

bei Phthisikern erst in sehr grossen Dosen eine Reaction. Seine Wirkung ist vollständig unabhängig von den Reactionen, die beim alten Tuberculin eine so wichtige Rolle spielten. Koch giebt an, dass man beim Immunisiren mit TR die Reactionen ganz vermeiden und durch vorsichtige Steigerung der Dosis die Kranken ziemlich rasch ohne jede Reaction an grosse Mengen des neuen Mittels zu gewöhnen vermag. Ist dies geschehen, dann zeige sich der betreffende Organismus auch gegen das ursprüngliche Tuberculin und gegen TO, d. h. gegen alle Leibesbestandtheile der Tuberkelbacillen immunisirt.

Die neuen Präparate werden durch die Höchster Farbwerke in den Handel gebracht. Sie sind zur Conservirung mit 20 pCt. Glycerin versetzt. 1 ccm des neuen Tuberculins TR enthält 10 mg feste Substanz. Man beginnt die Behandlung, indem man nach der erforderlichen Verdünnung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung (wenn man die Tochterlösung länger aufbewahren will, mit 20 pCt. Glycerin) $^1/_{500}$ mg injicirt. Die nächst höhere Dose ist den zweiten Tag zu verabreichen und so zu wählen, dass Temperatursteigerungen von mehr als $^1/_2{}^0$ nicht eintreten. Kommen solche doch vor, so muss mit der nächsten Einspritzung gewartet werden, bis die Temperatur wieder normal geworden. In der Regel wird bei 20 mg aufgehört und, wenn hierauf keine Reaction mehr erfolgt, nur noch in grösseren Intervallen dieselbe Menge gegeben.

Will man gesunde Thiere immunisiren, so spritzt man von Anfang an so viel ein, als von denselben gut vertragen wird, bei Meerschweinchen 2—3 mg. Koch erreichte auf diese Weise bei einer grösseren Anzahl von Meerschweinchen Schutzimpfung gegen hochvirulente Tuberkelbacillen. Die Höhe der Immunisirung wird erst 2—3 Wochen nach Verabfolgung der grossen Dose erreicht. Hieraus geht hervor, dass bei Heilversuchen an künstlich inficirten Meerschweinchen, die ja sehr rasch der Krankheit erliegen, mit der

Therapie recht frühzeitig, eine, höchstens zwei Wochen nach der Einverleibung des Virus, angefangen werden muss.

Koch will sein neues Mittel nur bei frischer, reiner und nicht durch Mischinfection complicirter Phthise angewandt wissen; Kranke, die über 38° aufweisen, eignen sich für die neue Behandlungsmethode nicht. Bei Lupus erzielte Koch erhebliche Besserung ohne nennenswerthe örtliche Reaction. Am Schluss seiner Mittheilungen betont Koch, dass vielleicht Combinationen von TO oder TR mit Serumpräparaten, die mittelst TO und TR dargestellt sind, rascher zum Ziele führen. Die wenigen klinischen Mittheilungen, die bisher über die Behandlung Tuberculöser mit TR vorliegen, lassen zwar die Gefahrlosigkeit des Mittels, aber wenig von seinem Heilwerth erkennen. Wir selbst haben bisher damit in etwa 15 Fällen von Lungenphthise keinen nennenswerthen Erfolg erzielt. Behring ist der Ansicht, dass das Tuberculin R für die therapeutische Verwerthung beim Menschen weniger geeignet sei, dass es aber zur Grundimpfung für die weitere Immunisirung von Thieren Verwendung finden könne. Seine eigenen in Gemeinschaft mit v. Lingelsheim angestellten Versuche zur Bereitung eines Tuberculoseheilserums erscheinen, wie er auf dem 15. Congress für innere Medicin mittheilte, aussichtsvoll. Behring und v. Lingelsheim gingen bei ihren Arbeiten von trocknen hochvirulenten Reinculturen von Tuberkelbacillen aus. Die Tuberkelbacillen enthalten nach Behring verschiedene Substanzen; aber nur ein einziges Tuberculosegift scheint immunisirende Wirkung zu besitzen. Mit Hülfe dieses Toxins kann man daran denken, wie bei Diphtherie und Tetanus, ein Antitoxin, ein Heilserum zu erzeugen; doch dürften nach Behring noch Jahre vergehen, ehe dieses Serum sich hochwerthig genug erweist, um in die Praxis eingeführt zu werden.

Geflügeltuberculose.

Der Bacillus der Geflügeltuberculose ist dem Bacillus der menschlichen und Säugethiertuberculose sehr nahe verwandt. Er ist etwas schlanker und dünner, zeigt viel häufiger kolbige und verzweigte Formen, lässt sich mit grösserer Leichtigkeit tingiren, hält aber die Farbe mit derselben Hartnäckigkeit fest. Er ist nicht so anspruchsvoll in Bezug auf die Nährmedien und kommt auf gewöhnlichem Agar und in gewöhnlicher Bouillon fort. Der Glycerinzusatz begünstigt aber auch bei ihm in hohem Maasse das Wachsthum, das im Uebrigen viel schneller vor sich geht, als beim Bacillus der Säugethiertuberculose. Die Culturen sind nicht so trocken, sondern viel feuchter, bilden einen zusammenhängenden Ueberzug, der auf den festen Nährmedien das Condensationswasser überbrückt. Alte Culturen zeigen constant eine gelbliche Verfärbung. Bei 42—43—45° wachsen die Bacillen der Geflügeltuberculose noch so üppig wie bei 37°; es ist dies ihr durchgreifendster Unterschied gegenüber den Bacillen der menschlichen Tuberculose, die bei dieser Temperatur nicht mehr vorwärts kommen. Hält man die beiden Arten für identisch, so lässt sich dies Verhalten ungezwungen so deuten, dass die Bacillen durch ihren Aufenthalt in dem Organismus der normalerweise viel höher temperirten Vögel (41—42°) sich an eine höhere Temperatur angepasst haben. Die Bacillen der Hühnertuberculose sind noch resistenter gegen Hitze, als die der menschlichen Tuberculose. Sie werden bei 70° erst nach 15 Minuten abgetödtet.

Vorkommen der Bacillen. Dieselben finden sich bei den tuberculösen Processen des Geflügels, welche durch derbe Geschwulstmassen mit eingelagerten Kalkconcrementen charakterisirt sind; Riesenzellen sind sehr spärlich vertreten. Die Geflügeltuberculose ist in seltenen Fällen auch bei Menschen und Säugethieren beobachtet worden.

Experimentelle Erzeugung der Vogeltuberculose. Die meisten Vögel sind sehr empfänglich, ihre Infection gelingt durch alle Eintrittspforten. Nach Baumgarten soll die spontan auftretende Geflügeltuberculose beinahe in allen Fällen eine congenitale sein. Kaninchen erliegen ebenfalls der Infection mit Geflügeltuberculose. Meerschweinchen und Hunde erweisen sich ziemlich refractär, ohne jedoch vollständig immun zu sein. Im allgemeinen kommen die Bacillen der

Vogeltuberculose im Säugethier nur schlecht fort, wie sich andererseits auch die Säugethiertuberculose nur schwer bei den Vögeln akklimatisirt.

Diagnose. Die Untersuchung der tuberculösen Massen auf Bacillen geht genau in derselben Weise vor sich, wie bei der menschlichen Tuberculose.

Pseudotuberculose.

Man versteht unter Pseudotuberculose gewisse pathologische Processe, welche die Erscheinungsform des Tuberkels darbieten, aber von anderen Ursachen, nicht vom Tuberkelbacillus abhängig sind. Die Aetiologie der Pseudotuberculose ist eine recht mannigfache; man kennt als ursächliche Factoren der Pseudotuberculose

1. leblose Fremdkörper,
2. thierische Parasiten,
3. Bakterien,
4. höher organisirte pflanzliche Parasiten.

Die Fremdkörpertuberculose kann experimentell mit Leichtigkeit durch alle möglichen Substanzen erzeugt werden; sie ist jedoch nicht von Thier auf Thier weiter übertragbar.

Die Pseudotuberculose durch thierische Parasiten kommt fast nur bei Thieren zur Beobachtung. Bekannt sind die der Katze durch Ollulanus tricuspis, des Schafes durch Pseudalius ovis pulmonalis, des Kalbes durch Strongylus rufescens, des Hundes durch Strongylus vasorum. Nur Miura hat einen Fall beim Menschen beobachtet; es handelte sich um einen an Beriberi zu Grunde gegangenen Mann, in dessen Netz sich fibröse Tuberkel vorfanden, bedingt durch Distomeneier.

Bakterielle Pseudotuberculosen bei Thieren sind in grosser Zahl beschrieben worden. Zunächst als zoogloeische

Tuberculose von Malassez und Vignal bezeichnet, ist diese Affection seitdem von zahlreichen Autoren, am eingehendsten von Preisz studirt worden. Ihre Erreger sind dicke, kurze, häufig als Kokken imponirende Stäbchen mit Kettenbildung. Keine Sporen. Gram negativ. Auf der Gelatineplatte typhusähnliche, nicht verflüssigende Colonien. Gelatinestich: Flacher Nagel. Auf Agar grauer, stinkender, auf Kartoffel gelber Ueberzug. In Bouillon zunächst flockige Trübung, dann Bildung eines Bodensatzes und Klärung der überstehenden Flüssigkeit. Der Bacillus pseudotuberculosis ist pathogen für alle Nagethiere, in geringerem Grade auch für Hunde und Pferde. Der autoptische Befund erinnert sehr an echte Tuberculose besonders in den Abdominalorganen, welche die Pseudotuberculose vorzugsweise befällt. Die Differentialdiagnose gestaltet sich sehr einfach; die leichte Färbbarkeit und das rasche Wachsthum der Bacillen geben ohne Schwierigkeit die Entscheidung.

Die Pseudotuberculose durch höher organisirte pflanzliche Parasiten zeigt sich gleichfalls vorzugsweise bei Thieren. Verschiedene Streptothrix- und Aspergillusarten kommen dabei in Betracht, besonders Aspergillus glaucus und fumigatus. Tauben unterliegen häufig einer miliaren Pseudotuberculose, bei der man im Inneren der Granulationen von Riesenzellen eingeschlossen den Fumigatus antrifft. Bei Individuen, welche sich mit der Mästung von Tauben beschäftigen, sind bisweilen Lungenaffectionen beobachtet worden, die von demselben Mikroben abhängig zu sein scheinen; wenigstens findet sich der Aspergillus fumigatus im Auswurf dieser Kranken vor. Man nimmt an, dass der Parasit sich auf den Körnern aufhält, welche zum Stopfen der Tauben dienen.

Eppinger hat in einem Fall von menschlicher Pseudotuberculose eine Streptothrixart gesehen und gezüchtet, welche er Cladothrix asteroides nennt. Mit den Reinculturen derselben war er in der Lage, dasselbe Krankheitsbild bei Thieren hervorzurufen (s. Actinomycose).

Lepra.

Die Leprabacillen wurden durch Armauer Hansen entdeckt. Ihre Züchtung ist bis jetzt noch nicht mit Sicherheit gelungen. Ihrem morphologischen Verhalten nach gleichen sie den Tuberkelbacillen ausserordentlich; vielfach erscheinen sie etwas kürzer; wie jene sind sie unbeweglich, Was die Färbbarkeit der Leprabacillen anbetrifft, so stehen sie in der Mitte zwischen den Tuberkelbacillen und den übrigen Bakterien. Sie erweisen sich für gewöhnlich bloss für die Färbemethoden zugänglich, durch welche sich auch die Tuberkelbacillen darstellen lassen. Sie färben und entfärben sich aber etwas leichter, als diese und lassen sich auch durch einfache wässrige Anilinfarblösungen, besonders Violett und Fuchsin, bei Zimmertemperatur tingiren (Baumgarten). Gram'sche Färbung positiv.

In den leprösen Neubildungen (Lepraknoten) liegen die Leprabacillen der Hauptmasse nach innerhalb der Gewebszellen, in den sogen. Leprazellen. Im Blute sind sie nur während der Fieberperioden angetroffen worden.

E. Levy hat aus einem Fall von Lepra ein Bakterium gezüchtet, das in Glycerinagarculturen einige Aehnlichkeit mit Säugethiertuberculose darbot, das sich jedoch nach der Färbung weder als säure- noch als alkoholbeständig erwies. Mikroskopisch hatte es entschieden Aehnlichkeit mit dem anaeroben Actinomyces; es zeigte kolbige Verdickungen und Verzweigungen.

Verbreitung der Lepra. Die Lepra, die früher in ganz Europa heimisch war, hat sich jetzt auf Norwegen, Livland, die Türkei, die Krim und Süditalien beschränkt. In den letzten Jahren ist sie jedoch in Ostpreussen in einzelnen Fällen wieder aufgetreten. In aussereuropäischen Ländern ist sie häufig. Die wenigen Erkrankungen, die in anderen Gegenden zur Beobachtung kommen, lassen sich stets auf Einschleppung aus Lepraorten zurückführen. Das Ver-

schwinden der Lepra ist zweifellos auf die in früherer Zeit mit barbarischer Härte durchgeführte Isolirung der Aussätzigen in eigenen Leprahäusern (Leproserien) zurückzuführen. Aus diesem Verschwinden der Lepra muss auf ihre Contagiosität geschlossen werden; dieselbe ist aber nicht durch sichere Beobachtungen erwiesen und wird auch von einzelnen Autoren noch angezweifelt.

Thierexperimente. Die experimentelle Erzeugung von Lepra beim Thier ist bisher nicht gelungen. Die einzigen als positiv gedeuteten Versuche von Melcher und Ortmann, welche nach Inoculation in die vordere Augenkammer von Kaninchen Allgemeininfection eintreten sahen, werden von den meisten Autoren so aufgefasst, dass es sich bei dem Falle oder den Fällen, von denen das Impfmaterial stammte, um eine Mischinfection von Lepra und Tuberculose handelte und dass die geimpften Thiere an Tuberculose zu Grunde gingen. Ebenso erfolglos oder doch nicht einwandsfrei sind auch alle Impfversuche am Menschen bisher ausgefallen. Danielsen, der sich und andere Personen mit Knotenmasse, Blut u. s. w. Lepröser impfte, erhielt vollständig negative Resultate. Dagegen fiel das Experiment Arning's positiv aus, der auf einen zum Tode verurtheilten Verbrecher Lepra übertrug. Dieser Fall wird jedoch stark angezweifelt, da die Incubationszeit auffallend kurz war und nur 16 Monate betrug, während der ganze Verlauf sich schnell in 5 Jahren abspielte, und da ausserdem der Geimpfte aus einer für Lepra sehr empfänglichen Rasse stammte und in seiner Familie bereits Erkrankungen an Lepra vorgekommen waren.

Bakteriologische Diagnose. Man macht von dem Inhalt und Gewebssaft der Lepraknoten Deckgläschenpräparate und färbt dieselben genau wie die Tuberkelbacillen. Bei dem Entfärben muss man vorsichtig verfahren. Die Lepraschnitte bleiben nicht so lange in den Farblösungen liegen, wie Schnitte von tuberkelbacillenhaltigem Gewebe; eine halbe Stunde reicht völlig aus.

Bei den meisten Leprakranken enthält, wie zuerst R. Koch gefunden, der Nasenschleim die Hansen'schen Stäbchen. Dieselben stammen von ulcerirten oder geschwollenen Schleimhautstellen am knorpligen Theil der Nasenscheidewand. Die Bacillen können aber auch ohne derartige sichtbare Veränderungen vorhanden sein.

Hereditàt der Lepra. Nach Baumgarten wird die Lepra ebenso, wie die Tuberculose, durch erbliche Infection übertragen. Ist diese Anschauung richtig, so muss eine lange Latenz der vererbten Leprakeime angenommen werden, da die Krankheit nie vor dem zweiten oder dritten Lebensjahr auftritt.

Prophylaxe. Die beste Prophylaxe besteht unbedingt in der Isolirung der Leprakranken in eigenen Krankenhäusern.

Influenza.

Bei dem ersten Auftreten der Influenza im Winter 1889/90 hatten die zahlreich angestellten bakteriologischen Untersuchungen ein Resultat nicht ergeben. Man hatte in den Secreten der Influenzakranken nur die gewöhnlichen Entzündungserreger, besonders Streptokokken und lanceoläre Diplokokken angetroffen; von den letzteren war wohl angegeben, dass sie in Aussehen und Wachsthum gewisse Unterschiede darböten gegenüber den gewöhnlichen Pneumokokken; allein ein specifisches Bakterium wurde nicht gefunden. In den späteren Epidemien (91 und 92) hat dann Pfeiffer im Koch'schen Institut einen besonderen Bacillus als den Erreger der Influenza erkannt und rein gezüchtet. Die Pfeiffer'schen Angaben sind seitdem vollständig bestätigt worden.

Morphologie des Influenzabacillus. Die Influenzabacillen sind ausserordentlich klein (0,2:0,5 μ), erreichen in ihrem Dickendurchmesser nicht ganz die zierlichen Mäusesepticämiebacillen und sind nur 2—3 mal so lang wie breit. Ihre Enden sind abgerundet. Im Sputum

selten, häufiger in der frischen Reincultur bilden sie kurze Scheinfäden; lange Verbände in 3—4 Tage alter Cultur sind als beginnende Involutionserscheinungen zu deuten. Die Influenzastäbchen besitzen keine Kapsel, sie sind ohne Eigenbewegung. Häufig liegen zwei besonders kurze Bacillen dicht aneinander (Theilungsformen); es giebt dies leicht zur Verwechslung mit Diplokokken Anlass.

Sporen scheint der Influenzabacillus nicht zu besitzen; es sind nirgends in den Secreten oder Culturen sporenartige Bildungen angetroffen worden und ausserdem ist der Bacillus gegen Temperatur, Eintrocknen u. a. m. sehr wenig widerstandsfähig (s. unten).

Färbung der Influenzastäbchen. Die Bacillen nehmen die Farbe ziemlich schwer an; man benutzt zum Färben Löffler'sche Methylenblaulösung, noch besser eine verdünnte, blassrothe Lösung von Carbolfuchsin in Wasser; die Farbe muss 5—10 Minuten auf die Präparate einwirken. Färbt man kürzere Zeit oder mit anderen Farben, so bleibt das Mittelstück des Stäbchens öfters schwächer gefärbt als die beiden Endpole. Gram'sche Färbung negativ.

Cultur des Influenzabacillus. Der Influenzabacillus ist streng aerob und wächst nur bei Anwesenheit von Hämoglobin oder Leucocyten. Dies letztere Moment erklärt es, dass die Cultur der Influenzastäbchen so lange misslang. Auch Pfeiffer konnte wohl mehrfach aus dem Sputum oder Lungeneiter direct auf Agar die Stäbchen züchten, aber theils gelang dies nicht regelmässig, theils war es ganz unmöglich, derartige Culturen irgendwie fortzuzüchten. Der Grund hierfür lag darin, dass die Stäbchen in der ersten Cultur wuchsen, wenn mit dem Aussaatmaterial gleichzeitig eine Spur Blut übertragen wurde; das Wachsthum blieb aber aus, wo das Blut fehlte, also auch in allen Tochterculturen.

Regelmässig gelingt die Züchtung der Influenzabacillen und die erhaltene Cultur lässt sich in beliebig langer Reihenfolge fortzüchten, wenn man die Aussaat auf einem bluthaltigen Nährboden, am besten auf Blutagarröhrchen (s. S. 75), vornimmt. Zur Herstellung der Reincultur empfiehlt Pfeiffer folgende Methode: Das Ausgangsmaterial, Bronchialsputum oder Saft aus bronchopneumonisch infiltrirten Lungenpartien bei Influenzapneumonie, wird mit 1—2 ccm Bouillon zu einer gleichmässigen Emulsion verrieben; von dieser werden dann Platinösen sowohl auf Blutagar, als auch zur Controle auf gewöhnliche Glycerinagarröhrchen übertragen und zwar unter möglichst gleichmässiger Vertheilung der Aussaat auf die ganze Oberfläche. Die Verdünnung des Sputums in der Bouillon hat einmal den Zweck, die Influenzakeime soweit zu vermindern, dass auf den Blutagarröhrchen gesonderte Colonien wachsen; zweitens aber wird das im Ausgangsmaterial etwa vorhandene Hämoglobin so stark verdünnt, dass

auf den nicht mit Blut vorher beschickten Controlröhrchen die Influenzastäbchen sich nicht entwickeln können. Die geimpften Reagensgläser kommen in den Brütschrank. Nach 24 Stunden sieht man auf den Blutagarröhrchen die Influenzacolonien als dichtgedrängte wasserhelle Tröpfchen; die Controlröhrchen sind entweder steril oder tragen vereinzelte Colonien von Streptokokken, Diplokokken oder anderen Bakterien, die neben den Influenzabacillen im Ausgangsmaterial vorhanden waren.

Die wasserhellen Tröpfchen der Influenzacolonien sind meist so klein, dass man sie nur mit der Lupe deutlich sieht; sie haben wenig Neigung zum Confluiren; sind sie besonders dicht gedrängt, so fliessen sie wohl zu grösseren, bogig begrenzten Tropfen zusammen; diese lassen aber noch die Zusammensetzung aus Einzelcolonien erkennen. Liegen die Colonien vereinzelt, weit auseinander, so können sie bis Stecknadelkopfgrösse sich entwickeln; sie bleiben aber auch in diesem Falle von glasartiger Transparenz. Das Condenswasser der Influenzaculturen bleibt gewöhnlich klar; wenn es mit Blut, das von der schrägen Fläche der Cultur herabgeflossen ist, sich vermischt hat, entwickeln sich zarte weisse Flöckchen darin.

In Bouillon, die mit Blut gemischt und in dünner Schicht ausgebreitet ist, wächst der Influenzabacill ziemlich reichlich.

Das Plattenverfahren ist zur Isolirung der Influenzastäbchen und zu diagnostischen Zwecken sehr zu empfehlen, wenn man dem verflüssigten Agar vor der Impfung etwas Blut zusetzt, oder wenn man Agar in Petri'scher Schaale erstarren lässt, Blut aufträgt und das verdünnte Sputum (cf. oben) etc. in mehreren Impfstrichen darüber streicht. Die Colonien sehen genau, wie die in den Agarröhrchen aus.

Das Temperaturoptimum für die Cultur der Influenzabacillen ist die Brüttemperatur; die obere Grenze für das Wachsthum liegt bei 42°, die untere zwischen 26 und 27°. In Zimmertemperatur entwickeln sich die Bakterien nicht.

Sauerstoff ist zur Entwicklung der Influenzastäbchen stets nöthig; unter Wasserstoff oder Kohlenoxydgas wachsen sie auch bei Anwesenheit von Blut nicht.

Pfeiffer untersuchte, welcher Bestandtheil des Blutes es sei, den die Influenzabacillen zu ihrem Wachsthum nöthig haben. Bei der Uebertragung von Blutserum oder Blutfibrin auf die Agarröhrchen blieb das Wachsthum aus; es waren stets rothe Blutkörperchen erforderlich und zwar war in ihnen, wie sich später zeigte, das Hämoglobin der wirksame Stoff. Hämoglobinagar (S. 76) eignet sich ebenso wie Blutagar zur Züchtung der Influenzastäbchen. Pfeiffer versuchte diese Unentbehrlichkeit des Hämoglobins für die Influenzabacillen zuerst auf dessen Beziehungen zum O, auf seine Fähigkeit, als O-Ueberträger wirksam zu sein,

zurückzuführen. Er konnte aber auch bei Vorhandensein von Kohlenoxydhämoglobin auf der Agarschicht Wachsthum erzielen. Auch einstündige Erhitzung der Blutagarröhrchen auf 70° und selbst das Kochen des Hämoglobins hemmt die Entwicklung der Influenzastäbchen nicht ganz. Pfeiffer denkt in zweiter Linie an den Eisengehalt des Hämoglobins, konnte aber auf anders hergestellten eisenhaltigen Nährböden die Influenzabacillen nicht züchten.

Erwähnt sei noch, dass sämmtliche Blutarten die gleiche specifische Wirkung auf die Influenzabacillen ausüben. Auf Kaninchen-, Meerschweinchen-, Tauben- und Fischblut erzielte Pfeiffer Wachsthum, auf dem sehr hämoglobinreichen Taubenblut üppiger und schneller, als auf Menschenblut.

Widerstandsfähigkeit der Influenzabacillen. Erwärmen auf 60° tödtet die Influenzabacillen in wenigen Minuten. Bei 43° wachsen sie nicht mehr; sie werden aber nur wärmestarr, nicht abgetödtet; denn bringt man Röhrchen, die 48 Stunden lang bei 43° gehalten und steril geblieben sind, in eine Temperatur von 37°, so bilden sich noch reichliche Colonien. In nicht sterilem Trinkwasser gehen die Bacillen sehr rasch — in 24 bis 36 Stunden — zu Grunde. Auf Blutagar und in der Bouillon bleiben die Stäbchen 14—18 Tage lebensfähig und auch im feuchten Sputum scheinen sie mindestens 14 Tage ihre Infectiosität zu bewahren. Gegen die Austrocknung sind die Influenzabacillen sehr empfänglich; bei der Trocknung im Blut oder Sputum in einer Temperatur von 37° sind sie schon in 1 bis 2 Stunden, bei der Trocknung in Zimmertemperatur in höchstens 36—40 Stunden abgestorben.

Vorkommen der Influenzabacillen. Die Influenzastäbchen finden sich regelmässig in den Secreten Influenzakranker. Im Secret der Nasenhöhlen traf man „die specifischen Stäbchen in enormen Mengen, allerdings gewöhnlich mit anderen Mikroorganismen gemischt, aber doch in überwiegender Anzahl“; das Secret des gewöhnlichen Schnupfens dagegen ist ganz „auffällig arm an Bakterien, fast steril“. In dem Sputum der Grippe-Bronchitiden und -Pneumonien, das zähe, schleimig-eitrig, geballt, nicht selten aber auch

rein eitrig und confluirend, in seiner Farbe oft gelbgrünlich, nicht selten reinweiss, nur sehr selten aber rostbraun ist, finden sich die Influenzastäbchen „in fast absoluter Reincultur und stets in erstaunlicher Anzahl“. Sie liegen meist nester- und häufchenweise in der schleimigen Grundsubstanz; man trifft sie aber auch innerhalb der Eiterzellen, und zwar im Anfang der Krankheit spärlich, in der Reconvalescenz in überwiegender Zahl; sie liegen hier um den Kern herum, nie in demselben. Influenzabacillenhaltige Sputa werden oft tage- und monatelang entleert. Besonders bei Phthisikern fanden sich derartig chronische Grippeerkrankungen mit bronchopneumonischer Localisation nicht selten.

In den bronchopneumonischen Herden der Influenza-Pneumonie, selten im Eiter des Influenzaempyems sind die Stäbchen nachgewiesen worden. Im Blute Influenzakranker sah Canon feine, den Influenzabacillen ähnliche Stäbchen; nach Pfeiffer's Untersuchungen handelt es sich hier, wenn überhaupt um Influenzabacillen, so sicherlich um Ausnahmefälle; denn in der Regel findet sich der Bacill nicht im Blute.

Ueber die Localisation der Bacillen bei der gastrischen und nervösen Form der Influenza liegen noch keine einwandsfreien Untersuchungen vor; ebenso sind die zahlreichen Complicationen und Nachkrankheiten der Influenza bisher in bakteriologischer Hinsicht nur wenig studirt worden, so dass noch nicht aufgeklärt ist, ob dieselben ein Product des Influenzabacillus oder seines Toxins darstellen oder Secundärinfectionen sind. Bei einer Influenzaotitis fand Pfeiffer neben Fränkel'schen Diplokokken zahlreiche Influenzabacillen, im Exsudat einer Influenzameningitis ausausschliesslich die Diplokokken.

Ausserhalb des menschlichen Körpers, im Boden oder Wasser, ist der Bacill niemals gefunden worden; er dürfte sich bei seiner geringen Widerstandsfähigkeit auch in beiden nicht lange erhalten können.

Infectionspforte und Verbreitung des Influenzabacillus. Der Influenzabacillus wird wohl ausschliesslich durch die Athemwege aufgenommen. Seine Verbreitung durch eingetrocknetes und verstäubtes Sputum kann, da der Bacill das Austrocknen so wenig verträgt, nur in sehr beschränktem Maasse eine Rolle spielen. Die gewöhnliche Uebertragung findet sicherlich durch die noch feuchten nasalen und bronchialen Secrete Influenzakranker statt. Die überaus grosse, oft pandemische Verbreitung der Influenza kann wohl so erklärt werden, dass einmal die Empfänglichkeit des Menschen für diese Erkrankung eine sehr beträchtliche ist; ferner dadurch, dass die Erkrankung in vielen Fällen als leichter Schnupfen und als harmloser Bronchialcatarrh sich präsentirt, die im Anfang der Epidemie nicht sogleich als Influenza erkannt werden, dass sie aber auch nach Feststellung des epidemischen Charakters die Kranken oft genug nicht an das Haus fesselt, so dass diese Gelegenheit haben, beim Niesen und Husten zahllose Krankheitskeime unter die noch nicht Inficirten zu schleudern. Das plötzliche Wiederaufflackern anscheinend schon erloschener Epidemien wird verständlich durch die oben erwähnte Thatsache, dass es chronisch Influenzakranke giebt, die längere Zeit hindurch Träger infectionstüchtiger Bacillen sind.

Thierexperimente. Selbst in den grössten Influenzaepidemien blieben unsere Hausthiere von der Erkrankung verschont; es war daher ein Erfolg beim Uebertragungsversuch der Influenzabacillen auf das Thier von vornherein unwahrscheinlich. Pfeiffer machte Versuche an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Schweinen, Katzen, Hunden und Affen. Nur bei den letzteren erzielte er eine influenzaähnliche Infection, und zwar zuerst durch Einführung der Bakterien durch die Brustwand direct in die Lungen, dann aber auch — was viel werthvoller ist — bei einem Affen durch Einführung der Influenzacultur in die unverletzte Nase. Die Krankheit äusserte sich in mehrtägigem Fieber und etwas Husten; eine Vermehrung der inoculirten Bacillen wurde jedoch nicht con-

statirt. Durch Einführung grosser Dosen kann man bei Kaninchen ziemlich schnell den Tod unter starkem prämortalen Sinken der Temperatur (bis 32,2°) herbeiführen; es wird sich wohl in diesem Falle um eine Vergiftung handeln. Intoxicationserscheinungen (Fieber, lähmungsartige Muskelschwäche) boten auch Kaninchen nach intravenöser Einführung grösserer Bakterienmengen dar. Ferner wirkten mit Chloroform abgetödtete Culturen stark giftig. Es scheint also der Influenzabacill ein heftig wirkendes Gift zu erzeugen, eine Thatsache, die auf die häufig beobachteten nervösen Erscheinungsformen der Influenza beim Menschen einiges Licht wirft.

Immunität. Die Affen reagirten in Pfeiffer's Experimenten auf eine zweite Injection von Influenzastäbchen sehr viel weniger, als auf die erste; Pfeiffer sieht darin Andeutungen einer Immunität. Der Mensch kann sicherlich an Influenza mehrmals erkranken, selbst im Laufe einer Epidemie. Es schliesst das natürlich nicht aus, das auch beim Menschen eine gewisse Immunität dem Influenzaanfall folgt, nur müsste dieselbe als temporäre aufgefasst werden.

Pseudoinfluenzabacillen. In einigen bronchopneumonischen Herden von nicht-influenzakranken (sondern diphtheritischen) Kindern fand Pfeiffer Bacillen, die nach Form und Tinction den Influenzaerregern glichen, auch wie diese ausschliesslich auf Blutagar wuchsen. Seither wurden solche Bacillen noch von verschiedenen Autoren bei Otitis media und bei Influenza isolirt. Pfeiffer hält sie für den Influenzabacillen verwandt und bezeichnet sie als Pseudoinfluenzabacillen. Man unterscheidet dieselben von den echten Influenzaerregern durch die Cultur, in der sie nach 24 Stunden in allen Dimensionen erheblich grösser erscheinen und eine ausgesprochene Neigung zur Bildung längerer Scheinfäden zeigen; in gleichaltrigen Culturen der echten Bacillen fehlen die letzteren ganz oder sind nur vereinzelt vorhanden.

Bakteriologische Diagnose der Influenza. Die bakteriologische Diagnose wird aus dem Auswurf, der möglichst tief

aus den Luftwegen stammt, am besten also dem bronchialen Sputum, gestellt. Die mikroskopische Untersuchung allein reicht nur selten aus, meist ist die Cultur des Bacillus erforderlich, deren Methodik oben ausführlich beschrieben ist (s. S. 287, Plattenverfahren). Die bakteriologische Untersuchung kann differentialdiagnostische Bedeutung gewinnen; so beschreibt Borchardt einen Fall, in dem die Diagnose längere Zeit zwischen Typhus und Influenza schwankte, bis die bakteriologische Untersuchung zu Gunsten der letzteren entschied.

Milzbrand.

Pollender in Deutschland (1849), Rayer und Davaine 1850 in Frankreich sahen als die ersten unabhängig von einander Stäbchen im Blute mitlzbrandkranker Thiere. Die Züchtung des Milzbrandbacillus in Reincultur und die experimentelle Erzeugung der Krankheit mit dem Bacillus gelang zuerst R. Koch (1876).

Morphologie der Milzbrandbacillen. Die Anthraxbacillen stellen durchsichtige homogene, unbewegliche Stäbchen dar. Ihre Breite beträgt 1—1,5 μ, ihre Länge 5—6—10 μ, ist jedoch grossen Schwankungen unterworfen. In den Culturen pflegt der Bacillus erheblich länger zu sein, als im thierischen Organismus; im Blut des Menschen ist er kürzer, als in dem der Nager, beim Rinde kürzer, wie bei der weissen Maus und dem Meerschweinchen. Die Breitseite des Bacillus ist leicht abgerundet; die directen Berührungsflächen zweier aneinander stossenden Stäbchen jedoch sind eben. Im Blut der Milzbrandthiere lagern sich die Stäbchen bisweilen zu ganz kleinen Verbänden von 2, 4, höchstens 5 Gliedern zusammen. Nur der abgeschwächte Bacillus, der gerade eben noch das Versuchsthier zu tödten vermag, bildet in den Organen desselben lange Schleifen; im Körper des Frosches finden sich solche gewöhnlich. In den Culturen dagegen zeichnet sich der Milzbrandbacillus geradezu durch die Neigung zur Bildung langer, untereinander vielfach verschlungener Ketten aus. Häufig sieht man um die Stäbchen, welche aus den Krankheitsproducten gewonnen sind, einen hellen Saum, den einzelne Autoren für eine Kapsel

angesehen haben. Man ist in der Lage diese Kapsel nach der Johne-schen Färbungsmethode auf folgende Weise darzustellen: das lufttrockene Blut- oder Organsaft-Präparat wird 3 mal durch die Flamme gezogen, 15—30 Secunden in schwach erwärmter 2proc. wässriger Gentianaviolettlösung tingirt, in Wasser abgespült, 10 Secunden mit 1proc. Essigsäure behandelt und in Wasser betrachtet. Auf Letzteres, das Betrachten in Wasser, ist Werth zu legen, da beim Einlegen in Canadabalsam die schleimigen Hüllen bald verschwinden. Der Bacillus färbt sich mit allen Anilinfarben, auch nach Gram.

Cultur der Milzbrandbacillen. Der Anthraxbacillus ist ausserordentlich wenig anspruchsvoll in Bezug auf Nährmaterial. Er kommt auch bei O-Abwesenheit fort, bildet aber dann kein peptonisirendes Ferment. Temperaturminimum 12°, Optimum 35°, Maximum 45°.

Gelatineplatte: Bei 80—100facher Vergrössernng erscheinen die oberflächlichen Colonien als runde Scheiben von gelblicher Farbe, die aus einem Fadengewirr zusammengesetzt sind, welches in der Mitte einen dichten, undurchdringlichen Knäuel bildet. Besonders der Rand bietet diese fädige Structur recht deutlich dar, von ihm geht sehr häufig ein zierliches Gelock gewundener und geringelter Fortsätze aus, welches der Colonie ihr charakteristisches Gepräge verleiht. Die Gelatine in der Umgebung ist erweicht und beginnt sich langsam zu verflüssigen.

Gelatinestichcultur: Der Impfstich bildet einen weisslichen Streifen, von dem ringsum wieder zahlreiche, vielfach sich verzweigende Fortsätze in die Gelatine abgehen. Die Verflüssigung des Nährbodens schreitet langsam vor; dabei sinken die unbeweglichen Bacillen, ihrer Schwere folgend, immer auf den Boden des verflüssigten Bezirks.

In der Bouillon kommt es zur Bildung kleiner, den Boden bedeckender Krümel, die ebenfalls eine Vereinigung der Milzbrandbacillen zu Fädenconvoluten darstellen.

Das Agar-Agar zeigt einen dicken, rahmartigen, zusammenhängenden Ueberzug, die Kartoffel einen trockenen, weissgrauen Rasen. Das Blutserum wird verflüssigt.

Milch wird zum Gerinnen gebracht und peptonisirt.

Sporulation. Stehen die Anthraxculturen bei Temperaturen, die über 18° liegen, so schicken sich die Bacillen bald zur Sporenbildung an. Spärliche Production von Sporen findet übrigens bis zum Temperaturminimum statt. Die Milzbrandspore liegt stets genau in der Mitte der Mutterzelle, sie ist viel kürzer, aber ebenso breit, wie die letztere und besitzt eine ovale Gestalt. Später zerfallen die fruchttragenden Bacillen und die Spore wird frei. Bringt man die freigewordenen Sporen in einen sterilen, hängenden Tropfen von Bouillon, Gelatine oder Agar, so kann man ihre Keimung unter dem Mikroskop (eventuell mit Anwendung eines heizbaren Objecttisches) genau verfolgen.

Die Spore verliert zunächst ihren Glanz und nimmt an Volumen zu; ihre Haut reisst dann an einem Ende ein und lässt den neu gebildeten Bacillus hindurchtreten. Das junge Stäbchen streckt sich in der Richtung der Längachse der Spore und streift bald die ihm noch anhaftende Sporenmembran ab. Die Sporenbildung geht nur bei Anwesenheit freien Sauerstoffes vor sich, also niemals im Thierkörper und niemals in der unverletzten Leiche.

Je höher die Temperatur, desto schneller entstehen die Sporen, bei 37° bereits nach 20 Stunden, bei 21° erst nach 72 Stunden; oberhalb 42° erzeugen die Anthraxbacillen keine Sporen mehr. Man ist imstande, den Milzbrandbacillus künstlich seiner Fähigkeit, Sporen zu bilden, zu berauben; man braucht zu diesem Zwecke nur den Nährmedien gewisse antiseptische Substanzen zuzusetzen (Chamberland und Roux), z. B. Carbolsäure im Verhältniss von $^1/_{600}$ bis $^1/_{1000}$, Kal. bichromat. im Verhältniss von $^1/_{2000}$. Die auf solchen Nährböden gezüchteten Bacillen bleiben in allen späteren Generationen dauernd sporenlos und man hat somit besondere asporogene Anthraxbacillen herangebildet.

Resistenzfähigkeit der Milzbrandbacillen und -sporen. Die Milzbrandsporen sind, wie alle anderen Sporen, ausserordentlich resistenzfähige Gebilde. Während die ausgewachsenen Bacillen bereits nach $^1/_4$stündiger Einwirkung von Temperaturen, die in der Nähe von 60° liegen, vernichtet werden, sterben die Sporen in gespanntem Wasserdampf von 107° erst nach 5 Minuten ab, im strömenden Wasserdampf von 100° erst nach 12—15 Minuten. 5proc. Carbolsäure tödtet die Wuchsformen der Milzbrandbacillen in 10 Secunden, die Sporen erst nach 37—40 Tagen. In Sublimatlösungen $^1/_{1000}$ werden die Sporen erst nach 20 Stunden unschädlich (Geppert). In sterilisirtem, destillirtem oder Wasserleitungswasser bleiben die Anthraxbacillen nur 3 Tage am Leben, die Sporen dagegen 154 Tage bis 1 Jahr. Je niedriger übrigens die Temperatur ist, desto besser widersteht das Milzbrandmaterial dem schädigenden Einfluss des Wassers. Es können die Milzbrandbacillen in destillirtem und anderem Wasser nachgewiesener Maassen bei 20° noch zur Sporulation kommen. Durch den Einfluss der Fäulniss gehen die Bacillen sehr rasch zu Grunde, die Sporen da-

gegen werden noch nach 1 Monat in Fäulnissgemischen lebend angetroffen.

Die angeführten Daten gelten nur für kräftige Sporen, Abkömmlinge sehr virulenter Bacillen. Milzbrandsporen verschiedener Provenienz verhalten sich nämlich durchaus nicht gleich. So konnte v. Esmarch manche Milzbrandsporen durch 5proc. Carbolsäure bereits nach 2 Tagen, durch strömenden Wasserdampf von 100° in 3 Minuten unschädlich machen.

Vorkommen von Milzbrand bei Thieren. Am empfänglichsten für Milzbrand ist das Schaf, das spontan recht häufig an Anthrax erkrankt. Es giebt aber eine Schafrasse, die immun ist, nämlich die algerischen Hammel. Diese Immunität hat mit den klimatischen Verhältnissen nichts zu thun, denn europäische Schafe, die nach Algier transportirt wurden, bekamen dort mit derselben Leichtigkeit den Milzbrand, wie zu Hause. Weisse Mäuse und Meerschweinchen erliegen ebenfalls mit Regelmässigkeit der experimentellen Milzbrandinfection; Kaninchen sind schon etwas widerstandsfähiger; natürlicher Infection sind diese drei Thierarten wohl kaum jemals ausgesetzt. Rinder und Kälber verfallen nicht selten dem spontanen Milzbrand, gegen die experimentelle subcutane Infection aber verhalten sie sich ziemlich refractär. Pferde, Hirsche, Rehe, Ziegen acquiriren gelegentlich Milzbrand, Schweine seltener. Was die vielbesprochene Immunität der weissen Ratten gegen Milzbrand anbelangt, so gehen bei experimenteller Infection junge Thiere an Milzbrand zu Grunde, alte weisen meist nur eine locale Läsion auf, die sie überstehen. Die Fleischfresser (Hunde, Katzen u. s. w.) erkranken spontan selten an Anthrax; im Experiment erzielt man die Affection bei ausgewachsenen Thieren nur dann, wenn man die Bacillen intravenös injicirt. Neugeborene oder ganz junge Hunde dagegen erweisen sich ausserordentlich empfindlich. Vögel, Reptilien, Batrachier erfreuen sich einer weitgehenden Immunität gegenüber dem Milzbrand. Kühlt man aber auf

der einen Seite die hohe Temperatur der Vögel künstlich ab, erhöht man auf der anderen die niedere Temperatur der Reptilien, so verhalten sie sich genau wie andere Thiere, d. h. sie verfallen dem Impfmilzbrand. Tauben lassen sich auch durch Hungern leicht für Milzbrandinfection empfänglich machen.

Vorkommen des Milzbrands beim Menschen. Der Mensch inficirt sich in der Regel durch den Umgang mit milzbrandkranken Thieren und deren Cadavern. Infectiös ist nicht nur die frische Leiche, sondern auch, Dank den Sporen, die sich im Sommer bei ungehindertem Zutritt von Sauerstoff sofort ausbilden, jeder einzelne Theil des Cadavers, Wolle, Haare, Hörner u. s. w., noch nach sehr langer Zeit. Dadurch sind die Gerber gefährdet, wenn sie die Häute von Thieren, die an Milzbrand gefallen sind, verarbeiten. Auch nach dem Gerben der Haut sind die Sporen nicht immer mit Sicherheit vernichtet und man sieht Schuhmacher, Kürschner, Sattler noch durch derartig inficirtes Leder sich anstecken. Rosshaararbeiter, Horndreher, Bürstenmacher, Fellhändler u. s. w. sind gleichfalls der Milzbrandinfection ausgesetzt, insofern das Rohmaterial, mit dem sie arbeiten, von milzbrandigen Thieren stammt. Als lehrreich in dieser Richtung sei folgendes Beispiel (Einike) angeführt. Ein Ochse geht an Milzbrand zu Grunde. Zwei Personen, die von seinem Fleische essen, sterben an derselben Krankheit. Die Haut des Thieres wird, nachdem sie in einem kleinen See macerirt war, von einem Sattler zu Halftern verarbeitet. Der Mann erkrankt an Milzbrand. Die zwei Pferde, welche die Halftern tragen, unterliegen demselben ebenfalls. Von einer Heerde Schafe, die in dem erwähnten kleinen See gebadet hatten, fallen 20 an Anthrax.

Die Uebertragung des Milzbrands vom Thier auf den Menschen kann weiter durch besondere Arten von Fliegen, die im Besitz eines steifen und spitzen Stachels sich befinden (Stomoxen, Glossinen, Ixoden), vermittelt werden. In den

Leibern solcher Insecten, die auf Milzbrandcadavern gesessen hatten, sind wiederholt Anthraxbacillen nachgewiesen worden.

Der Mensch ist nicht besonders empfänglich für Milzbrand; deswegen bildet sich bei ihm gewöhnlich zunächst nur eine locale Affection aus, die sog. Pustula maligna (Milzbrandcarbunkel), die häufig mit Genesung endet. In anderen Fällen schliesst sich an den Carbunkel die septicämische, zum Tode führende Allgemeininfection an. Von Mensch auf Mensch vermag sich der Milzbrand weiter zu verbreiten; es liegt in der Natur der Sache, dass dieses Vorkommniss selten sich ereignet, allein es ist zuverlässig beobachtet worden. Von Jacobi wurden 4 Fälle beschrieben, in welchen die Krankheit durch eine Pravaz'sche Spritze übermittelt wurde, die vorher bei einem Milzbrandkranken benutzt worden war.

Früher wurde die Ansteckungsmöglichkeit der Pustula maligna geleugnet und zwar auf Grund von Versuchen, nach denen man den serösen Inhalt der Pusteln gesunden Individuen einimpfen könne, ohne dass irgend welche Reaction eintritt. Diese Versuche sind nicht stichhaltig, denn der seröse Inhalt des Bläschenwalls, welcher die centrale Eschara umgiebt, birgt nur ganz wenige Bacillen.

Natürliche Eingangspforten des Milzbrandvirus.

a) Haut. Eine Infection von der Haut aus ist nur möglich, wenn eine Continuitätstrennung, so geringfügig dieselbe auch sein mag, vorhanden ist. Beim Menschen kommt dieser Infectionsmodus am häufigsten in Betracht und zwar bei Individuen, die mit Milzbrandcadavern resp. deren Bestandtheilen zu thun haben. Der Verlauf ist bereits oben angedeutet; es entsteht an der Infectionsstelle der Carbunkel, der zur Heilung kommt oder zur Allgemeininfection führt.

b) Digestionstractus. Der spontane Milzbrand der Weidethiere ist fast immer ein Darmmilzbrand (Weidemilzbrand). Wenn die Heerden auf bestimmten Wiesen gewisser Gegenden (champs maudits) weiden, so ist die sichere Folge, dass der Anthrax unter ihnen ausbricht. Berüchtigt

sind in dieser Hinsicht in Deutschland gewisse Gegenden Sachsens und die bayerischen Alpengegenden, in Frankreich besonders der District Beauce, in Oesterreich die ungarischen Niederungen, in Russland die Gegend von Nowgorod. Man nimmt an, dass der Boden dieser Weideplätze Sporen enthält und dass dieselben beim Grasen von den Thieren mit verschluckt werden. Wie gelangen aber die Milzbrandsporen auf die Oberfläche dieser Wiesen? Pasteur, der sich als der erste mit dieser Frage beschäftigte, fand Milzbrandsporen in der Erde der Gräber, in welche man einige Jahre vorher Milzbrandleichen verscharrt hatte. Er ist der Ansicht, dass diese Sporen durch Regenwürmer aus der Tiefe an die Oberfläche verschleppt werden. Die Würmer verschlucken die besudelte Erde, kriechen später in die Höhe und legen dort mit ihren Excrementen die Milzbrandkeime nieder. Experimentell ist eine derartige Möglichkeit erwiesen und dass sie auch in der Wirklichkeit vorkommt, dafür sprechen die Befunde von Bollinger, der in Würmern, welche er auf Milzbrandfeldern der bayerischen Alpen gesammelt hatte, Anthraxsporen nachzuweisen in der Lage war. Die Anschauung Pasteur's wurde von Koch auf das Lebhafteste bekämpft. In der Tiefe, in welcher die Milzbrandcadaver vergraben zu werden pflegen ($^1/_2$—1 m), beträgt die Temperatur auch in den heissesten Sommermonaten nur 14—18°, eine Temperatur, die für die Sporulation äusserst wenig günstig ist. Allerdings soll nach Soyka der Zusatz von porösen Bodenpartikelchen zu den künstlichen Culturen die Sporenproduction ganz erheblich befördern. Dann ist auch weiter noch zu berücksichtigen, dass in den verscharrten Leichnamen durch den Fäulnissprocess die Temperatur sicherlich etwas gesteigert wird. Kitasato vergrub Gelatine- und Agarculturen von Anthrax in den Boden und zeigte, dass bei 1 m Tiefe Sporulation in den Monaten Juni, Juli und August vor sich geht. Jedoch kommen die Verhältnisse, wie man sie künstlich im Experiment schafft, der Praxis keineswegs in allen Stücken gleich. Die milzbrandigen

Thiere werden oder wurden früher zunächst an Ort und Stelle secirt, abgehäutet; die Secrete, das Blut u. s. w. wurden dabei überallhin verspritzt. Das Verscharren findet auch dann noch nicht immer sofort statt, kurz man giebt den Bacillen, im Sommer wenigstens, vollauf Zeit und Gelegenheit, Sporen zu bilden. Der Leichnam, der jetzt vergraben wird, trägt nun nicht mehr bloss Wuchsformen, sondern auch Dauerformen, ganz abgesehen davon, dass auch auf der Oberfläche des Bodens bereits in Folge der verschiedenen Manipulationen an der Autopsiestelle viele Milzbrandkeime sich befinden. Richtig ist, dass wenn man sofort nach dem Tode des Thieres dasselbe, ohne es weiter zu berühren, 2—3 m tief vergraben würde, es sicherlich gelingen müsste, die Sporenbildung ganz hintanzuhalten; denn dann würde eine der hauptsächlichsten Bedingungen der Fruchtbildung, nämlich der ungehinderte Zutritt von Sauerstoff, vollständig fehlen.

Ausser durch Regenwürmer können die Milzbrandsporen auch durch Schnecken, Fliegen etc. verbreitet werden. Im übrigen liefert das kranke Thier während des Lebens schon Material genug für spätere Ansteckungen durch die bacillenreichen Fäces und den Urin. In diesen oder auch auf pflanzlichen Nährmedien vermehren sich die in Bezug auf das Nährmaterial so anspruchslosen Stäbchen reichlich und bilden im Sommer auch Sporen. Die Excremente von Thieren, welche man mit Milzbrandmaterial füttert, enthalten regelmässig Sporen. Auch die Fäces von gesunden Thieren (Schafen), welche auf Milzbrandfeldern geweidet haben, führen unter Umständen Sporen. Nicht jede Einführung von Milzbrandkeimen in den Magendarmkanal löst nämlich eine Milzbranderkrankung aus. Die Sporen passiren in manchen Fällen, ohne zu schädigen, den Digestionstractus, wobei sie für andere Thiere so infectionstüchtig bleiben, wie zuvor. Auch diese Art der Infection setzt eine Verletzung, eine Läsion der Schleimhaut, voraus. Mit dem Heu, das von Milzbrandstätten kommt, gelangen die Sporen in die Ställe und werden zur Ursache der sog. Stallepidemien. Bei Ueberschwemmungen

der verseuchten Wiesen werden die Keime weithin fortgeschwemmt und veranlassen an Orten Anthraxfälle, an welchen man früher von der Krankheit nichts gewusst hat.

Beim Menschen ist der gastro-intestinale Milzbrand lange nicht so häufig, wie die Pustula maligna. Er wurde von den älteren Autoren unter dem Namen Mycosis intestinalis beschrieben. Wahrscheinlich ist er aber häufiger, als die vorliegenden Mittheilungen annehmen lassen. Die Fälle verlaufen unter einem der Ruhr oder dem Typhus ähnlichen Bilde und können, wenn die bakteriologische Untersuchung bei der Obduction unterbleibt, der Diagnose leicht entgehen.

c) Lunge. Der Lungenmilzbrand ist wiederholt in England (Bradford) bei Individuen, welche Schafwolle zerzupften, Ziegen- oder Kameelhaare verarbeiteten u. dergl. m. (Woolsorter's disease), in Deutschland bei den Lumpensortirern (Hadernkrankheit) zur Beobachtung gekommen.

Experimentelle Erzeugung des Anthrax. Auf dem Wege des Thierexperiments vermag man die sämmtlichen eben angeführten Infectionsarten, die nach den Erfahrungen an Kranken möglich sind, nachzuahmen. Bei der cutanen und subcutanen Impfung gehen empfängliche Thiere an Milzbrandsepticämie zu Grunde. Die Milz zeigt sich bei der Autopsie derartiger Thiere ganz erheblich vergrössert, ihre Consistenz ist weich und brüchig, ihre Farbe dunkel. Verfüttert man sporenhaltiges Material an Schafe, so gehen bei Einführung geringer Dosen durchschnittlich 4 auf 10 Thiere zu Grunde, bei grossen Dosen beinahe alle. Die Sporen passiren also ungeschädigt die Sphäre des sauren Magensaftes. Bei Kaninchen, Meerschweinchen und weissen Mäusen kommt der experimentelle Verfütterungsmilzbrand nur recht selten zustande.

Ueber die Entstehung des Lungenmilzbrands hat Buchner genauere Untersuchungen angestellt. Bei der Inhalation von Sporen gehen die Versuchsthiere an Allgemeininfection zu Grunde. Die Dauerformen durchdringen

die intacte Schleimhaut der Alveolen und gelangen in die Lymph- und Blutgefässe, wo sie auskeimen. Bei der Inhalation von Anthraxbacillen dagegen kommt ein derartiges Durchwandern nicht zustande; die Stäbchen bleiben liegen und bewirken nur eine locale Reizung, eine circumscripte Entzündung der Lunge.

Im Anschluss hieran sei bemerkt, dass in ganz seltenen Fällen der Milzbrand auch beim Menschen unter dem Bilde einer Septicämie, d. h. ohne Localinfection, ohne Pustula maligna, verlaufen ist. Die Eintrittspforte in diesen Beobachtungen blieb unbekannt, vielleicht hatte man sie in der Lunge zu suchen.

Vertheilung der Bacillen im inficirten Körper. Bei der Milzbrandallgemeininfection trifft man die Bacillen im Blut, und zwar nur in ganz wenigen Exemplaren in den grösseren Gefässen, ihrer Hauptmasse nach im Capillargebiet. Die Capillaren aller Organe, besonders der Milz und der Leber, sind von ihnen erfüllt, manchmal geradezu vollgepfropft, so dass ihr Lumen wie ausgegossen erscheint. Die meisten Stäbchen liegen mit ihren Längsaxen parallel der Gefässwandung, sie stellen sich in die Richtung des Blutstroms. In den Glomerulis der Niere und in den Darmzotten verursacht die Masse der Bakterien häufig capilläre Blutungen. Die Mikroorganismen gelangen auf diese Weise in die Harnkanälchen, überschreiten jedoch gewöhnlich nicht die gewundenen Kanälchen (Koch). Der Milzbrand der Thiere kann danach als Typus, als Paradigma einer echten Infection gelten; bei ihm tritt das Moment der Intoxication vollständig in den Hintergrund, obenan steht die ins Ungeheure sich steigernde Vermehrung des Krankheitserregers. Beim Durchmustern der Organe von an Anthrax zu Grunde gegangenen Thieren gewinnt man den Eindruck, dass der Tod durch die Ueberschwemmung des Capillargebietes mit Bacillen erfolgt sei. Die Anthraxbacillen finden sich jedoch keineswegs sofort nach der Infection im Blut, es verstreichen immer mehrere Stunden, bis sie darin erscheinen. Vorher schon ist das

Thier aber krank; es weist dies darauf hin, dass die Giftbildung seitens der Bakterien doch auch hier nicht gänzlich fehlt, ein Umstand, der durch den Krankeitsverlauf bei den weniger empfänglichen Thieren (und beim Menschen), bei denen die Affection localisirt bleibt, sichergestellt wird.

In der Pustula maligna finden sich die Bacillen in grösserer Zahl nur vor dem Leucocytenwall, der die Eschara von dem darunterliegenden Gewebe trennt. Sie umspinnen die Haarfollikel, die Schweissdrüsen; mit den Blutgefässen steht ihre Vertheilung in gar keiner Beziehung.

Die Milzbrandinfiltrate des Darms sind in histologischer sowohl, wie in bakterieller Hinsicht mit der Pustula maligna auf eine Stufe zu stellen. Die Mesenterialdrüsen zeigen sich geschwollen, mit den Parasiten ganz erfüllt.

Beim Lungenmilzbrand trifft man, wenn es zu einer localen Affection kommt, die Bacillen in den perivasculären lymphatischen Räumen. Fehlt die Läsion der Eingangspforte, so enthalten doch die geschwollenen Bronchialdrüsen constant die Stäbchen.

Der Tod erfolgt bei jeder Art des Milzbrands gewöhnlich durch Allgemeininfection. Ausser ins Blut, gehen dabei die Parasiten noch in die Milch, in die Galle in den Speichel, in die Fäces über. Im Urin begegnet man ihnen seltener.

Toxine der Milzbrandbacillen. Ueber die Stoffwechselproducte des Milzbrandbacillus ist so gut wie gar nichts bekannt. Hankin gewann aus Reinculturen eine giftige Albumose; von der Beziehung dieser Eiweisssubstanz zum eigentlichen Anthraxgift gilt dasselbe, was über die Toxalbumine von Brieger und Fränkel oben (s. S. 15) gesagt ist.

Mischinfection. Beim Anthrax ist die Mischinfection nicht ohne Bedeutung. Die demarkirende Eiterung, welche die Abstossung der Pustula maligna oder der Darminfiltrate bewerkstelligt, kann überhand nehmen und zur Phlegmone, zur Sepsis oder Pyämie führen. Mancher Kranke, der bereits die eigentliche Milzbrandinfection überstanden hat, geht später noch

an diesen secundären Eiterungsprocessen zu Grunde; aus seinem Blut und aus den inneren Organen lassen sich dann Staphylo- und Streptokokken züchten.

Heredität. Gerade am Beispiel des Milzbrands ist experimentell am genauesten nachgewiesen worden, dass der Bacill nur dann von der Mutter auf den Fötus übergeht, wenn die Placenta Veränderungen — minimale Hämorrhagien genügen bereits — darbietet. Die intrauterine Anthraxinfection ist auch beim Menschen beobachtet (Marchand). Von Interesse für die Frage, ob der Fötus im Uterus die Mutter anzustecken vermag, sind die Versuche von Lingard, der Kaninchenföten in utero mit Milzbrand inficirte. Meist wurden die Mütter nicht angesteckt; sie sollen sich aber später immun gegen die Krankheit gezeigt haben und ihre Immunität dauerte bis über 8 Monate an. Hierdurch wäre für den Milzbrand das Gesetz erwiesen, welche Colles für die Syphilis aufgestellt hat (s. S. 324).

Bakteriologische Diagnose. Von der verdächtigen Pustel entnimmt man etwas Gewebssaft aus den tieferen Partien und giesst mit demselben Platten; gehen verdächtige Colonien auf, so werden Reinculturen angelegt und damit Thiere inficirt.

Vermuthet man einen Darmmilzbrand, so muss man das Erbrochene und die Fäces bakteriologisch verarbeiten. In den Fällen von Lungenmilzbrand enthält das reichliche, schaumige Sputum bisweilen die Bacillen.

Die Untersuchung des Blutes giebt Aufschluss darüber, ob Anthraxallgemeininfection vorhanden ist oder nicht; sie ist deswegen immer von grösster Bedeutung für die Stellung der Prognose. Man muss dabei aber im Auge behalten, dass die Bacillen sich vornehmlich im Capillargebiet aufhalten.

Zu veterinärpolizeilichen Zwecken ist es häufig erforderlich, zu entscheiden, ob ein Thier an Milzbrand gefallen oder nicht. Ist der Tod erst vor ganz kurzer Zeit eingetreten, so genügt die mikroskopische Untersuchung des Milzsaftes und des Blutes. Die Anwesenheit der Stäbchen, ihre nach

fangen hat, die Heerden zu vacciniren, ist die Mortalität an Anthrax unter dem Weidevieh erheblich zurückgegangen.

Das Blutserum der gegen Milzbrand immunisirten Thiere entfaltet, soweit bis jetzt bekannt, auf andere Thiere übertragen keine immunisirenden Eigenschaften.

Prophylaxe. Die Prophylaxe gegenüber dem Milzbrand gipfelt darin, die Milzbrandleichen unschädlich zu machen. Man erreicht dieses Ziel am einfachsten, indem man die gefallenen Thiere in toto verbrennt. Die Gefahr der Infection bleibt aber bestehen durch die Einführung und Verarbeitung von suspectem Material (Haare, Wolle, Lumpen, Leder) aus fremden Ländern, in welchen die bei uns geltenden diesbezüglichen strengen Polizeivorschriften bisher nicht vorhanden sind. In England, der Heimath der Woolsorter's disease, hat man deswegen angeordnet, die Wolle, welche meist aus Asien stammt, vor dem Sortiren auszukochen; seitdem hat die Krankheit erheblich abgenommen. So sollte überall darauf gedrungen werden, dass die Häute, Haare, Wolle etc. von suspecter Herkunft vor der Verarbeitung desinficirt werden müssen.

Rotz (Malleus).

Die Erreger des Rotzes wurden 1882 von Löffler und Schütz entdeckt.

Morphologie der Rotzbacillen. Die Rotzbacillen sind kleine schlanke unbewegliche, bisweilen gekrümmte Stäbchen, mit abgerundeten Enden, 2—3 μ lang, 0,2 0,4 μ breit. Für gewöhnlich liegen sie einzeln. Die Frage, ob der Rotzbacillus Sporen bildet oder nicht, ist noch eine offene; von Baumgarten und Rosenthal, denen die Sporenfärbung gelungen, bejaht, wird sie von den meisten Autoren verneint, weil das Auskeimen der angeblichen Sporen noch nicht beobachtet werden konnte.

Der Rotzbacillus nimmt alle Farbstoffe ohne Weiteres an, entfärbt sich aber ebenso leicht wieder. Die besten Bilder erhält man in

Deckgläschenpräparaten durch Behandlung mit heisser Löffler'scher Lösung oder heissem Carbolfuchsin und Entfärbung mit destillirtem Wasser. Gram'sche Färbung negativ, bei der Tinction zeigen sich beinahe regelmässig ungefärbte Lücken. Ueberhaupt zerfällt der Bacillus sehr häufig in kurze, Kokken ähnliche Gebilde. Facultative Anaerobiose. Temperaturminimum 25°, Optimum 37—38°, Maximum 42°.

Culturelle Eigenschaften: Glycerinagarplatten: Glänzende, ins Gelbliche spielende, körnige Colonien mit glattem Rand.

Strichculturen auf Glycerinagar. Den Impfstrich entlang ein feuchter weisser Ueberzug; auf Blutserum getrennt von einander liegende, durchscheinende, gelbliche Tropfen, die den Nährboden nicht verflüssigen. Auf Gelatine spärliches Wachsthum bei 25°, geringe Verflüssigung.

Die Bouillon wird stark getrübt. Charakteristisch für die Rotzbacillen ist das Wachsthum auf der Kartoffel. Die geimpfte Oberfläche zeigt nach 2 Tagen einen dünnen honiggelben Belag, der nach einer Woche ganz dunkel, braunroth wird, und von einer leicht bläulich schimmernden Zone umgeben ist. Der beste Nährboden ist Glycerinagar.

Resistenz der Rotzbacillen. Für die Weiterzüchtung des Rotzbacillus ist es wesentlich zu wissen, dass derselbe sehr rasch, bereits in der vierten oder fünften Generation, der natürlichen Abschwächung anheimfällt. Will man daher virulente Bacillen sich erhalten, so muss man jedesmal nach 2 oder 3 Culturgenerationen eine Thierimpfung dazwischenschieben.

Im trockenen Zustand halten sich die Rotzbacillen nach Löffler 3 Monate lang lebensfähig. Andere Autoren fanden sie dagegen in dünner Schicht angetrocknet schon nach 10 Tagen abgestorben. Gegen Hitze erweisen sich die Rotzbacillen ziemlich widerstandsfähig; sie gehen zu Grunde bei 100° in 2 Minuten, bei 80° in 5 Minuten. Sublimat $^1/_{1000}$ tödtet sie in 15 Minuten, Carbolsäure 5 pCt. in 1 Stunde.

Empfänglichkeit der Thiere für Rotz. Empfänglich sind von unseren Hausthieren, in absteigender Reihe geordnet, Esel, Maulesel, Pferd, Ziege, Katze, Schaf, Hund, Schwein. Das Rindvieh ist immun.

Von den Laboratoriumsthieren zeigen die weitgehendste Disposition die Feldmaus, die Waldmaus und das Meer-

schweinchen, eine viel geringere das Kaninchen. Vollständig unempfänglich für Rotz erweisen sich weisse Mäuse und Hausmäuse. Vergiftet man jedoch die weissen Mäuse vorher mit Phloridzin, so unterliegen sie der Rotzinfection (Leo). Die Vögel, mit Ausnahme der Taube, sind refractär gegen Rotz. Bei allen Thieren ist der Rotz anfangs eine locale Erkrankung, später generalisirt sich dieselbe und befällt sämmtliche Organe.

Vorkommen und Vertheilung der Bacillen in den Krankheitsproducten. In pathologisch-anatomischer Hinsicht gehört der Rotz zu der Gruppe von Krankheiten, die wie die Tuberculose Knötchen bilden, welche eine ausgesprochene Neigung zum Zerfall und zur Erweichung haben. Die kleinen, oft nur submiliaren, grauen Neubildungen, bestehen aus epithelioiden Zellen und der Hauptmasse nach aus Leucocyten. Die Rotzbacillen finden sich vornehmlich im Centrum der Granulationen. Sie sind sehr schwer durch die Färbung darzustellen. Am besten verfährt man so, dass man die Schnitte für 6—8 Stunden in Carbolmethylenblau (1 Methylenblau, 10 ccm absol. Alkohol, 100 ccm 5procent. Carbolsäure) oder Carbolfuchsin bringt, in ganz schwach essigsaurem, darauf in destillirtem Wasser entfärbt, auf dem Objectträger trocknet und das Präparat, nach Aufhellung in Xylol, in Xylolcanadabalsam einschliesst. Oder aber man behandelt die Schnitte nach der Weigert'schen Methode (s. S. 96), indem man zur Färbung Löffler's alkalische Methylenblaulösung wählt. Man bekommt jedoch positive Bacillenbefunde nur in den relativ noch jungen Knötchen; ist es bereits zur Nekrose gekommen, so trifft man in den Zerfallsproducten nur selten noch die Erreger.

Thierexperimente. Geringe Mengen der Bacillen, empfänglichen Thieren (gewöhnlich Meerschweinchen oder Feldmäusen) subcutan beigebracht, oder grössere Mengen, auf die unverletzte Haut eingerieben, führen mit ziemlicher Sicherheit den Tod herbei. Die Mäuse sterben sehr rasch, in 3—4 Tagen; ihre Milz, Leber, Lunge sind mit massenhaften, mit blossem

Auge kaum sichtbaren Knötchen durchsetzt. Geeigneter für die Verfolgung des Infectionsverlaufes sind die Meerschweinchen. Bei ihnen bildet sich zunächst eine locale Affection aus, eine Infiltration, die bald in ein Geschwür mit harten Rändern sich umwandelt. Es folgt die Schwellung und Vereiterung der zunächst gelegenen Lymphgefässe und Lymphdrüsen und schliesslich die Allgemeininfection mit den charakteristischen Neubildungen. Der Process schreitet auf dem Wege der Lymphbahnen vor; das Blut enthält, von den ganz acut verlaufenden Fällen abgesehen, beinahe niemals die Bakterien. Die Infection des Lymphapparates geht ausserordentlich rasch vor sich; eine Stunde nach der Impfung auf eine oberflächliche Hautwunde genügt die Cauterisation der letzteren bereits nicht mehr, um der Krankheit vorzubeugen.

Der Urin, das Sperma, der Schweiss, Speichel und Humor aqueus der inficirten Thiere können die Parasiten aufweisen; Milz und Galle sind angeblich frei von denselben.

Eingangspforten und Verlauf der Rotzkrankheit. Beim Menschen, der sich in der grössten Mehrzahl der Fälle durch den Contact mit rotzkranken Pferden ansteckt, stellt zweifelsohne die Haut die Haupteingangspforte dar.

Die Individuen, um welche es sich hier handelt, meist Stallknechte, Kutscher, Landwirthe, Cavalleristen u. dergl. m., können sich durch Vermittlung der oberflächlichsten, unbedeutendsten Hautwunden inficiren. Rotzinfectionen in Laboratorien beim Arbeiten mit Rotzmaterial und Rotzbacillen sind wiederholt beobachtet. Auch von den Schleimhäuten geht unter Umständen die Ansteckung aus. Es sind Fälle in der Literatur beschrieben, in welchen Stallknechte sich die Krankheit dadurch zuzogen, dass sie aus demselben Eimer tranken, wie ihr krankes Pferd u. ähnl. m. Ob die Ansteckung auf dem Wege des Respirationsapparates stattfinden kann, ist mit Sicherheit noch nicht entschieden. Jedenfalls ist es bemerkenswerth, dass beim Pferde der Rotz im Anfangsstadium (Rotzgeschwür) seinen Sitz in der **Nasenhöhle** hat. Bollinger glaubt, dass besonders bei den **Rotzkranken,**

welche vor den localen Manifestationen allgemeine Symptome darbieten, das Gift durch die Athmungswege seinen Einzug in den Körper gehalten hat. Der Genuss des Fleisches von rotzkranken Thiere vermag ebenfalls Rotz hervorzurufen. Wenigstens sprechen einige Verfütterungsversuche am Thier hierfür. Dieselben sind positiv ausgefallen bei Katze, Hund, Löwe, Bär. Andere Experimente mit Verfütterung von Rotzmaterial sind resultatlos verlaufen.

Das Muskelfleisch an und für sich birgt die Parasiten nicht, wohl aber die in ihm liegenden oder ihm benachbarten Lymphgefässe und Lymphdrüsen.

Das Krankheitsbild des Rotzes ist beim Menschen ein ziemlich wechselndes, je nach der Stelle der Infection. Meist tritt local an der Infectionspforte eine Schwellung ein, an die sich rasch eine Anschwellung und Vereiterung der benachbarten Lymphgefässe anschliesst. Es kommt dann zur Bildung multipler Abscesse in Haut, Muskeln und inneren Organen, oft zu Gelenkvereiterungen; das Krankheitsbild wird dem der Pyämie ähnlich. Auf den Schleimhäuten, besonders in der Nase sieht man charakteristische Rotzknoten, die bald zerfallen und Geschwüren Platz machen. Der Tod erfolgt durch die Allgemeininfection, die auch beim Menschen auf dem Wege der Lymphbahnen vor sich geht. Man beobachtet eine acute und chronische Varietät. Bei der acuten kommt es eher zur Vereiterung, bei der chronischen, bei dem sog. Wurm tritt mehr die Gewebsproliferation in den Vordergrund.

Heredität. Der Uebergang der Rotzbacillen von der Mutter auf den Fötus ist zu wiederholten Malen constatirt worden. Sehr interessant ist folgende Beobachtung von Löffler. Ein weibliches Meerschweinchen, welches eine Rotzimpfung überstanden hatte, warf 5 Monate nach erfolgter Inoculation ein Junges. Bei der Geburt anscheinend gesund, ging dasselbe, eine Woche alt, an visceralem Rotz zu Grunde.

Bakteriologische Diagnose des Rotzes. Die bakteriologische Diagnose hat mit der Schwierigkeit zu kämpfen, dass

mit dem eitrigen Zerfall der Krankheitsherde auch die Bacillen vernichtet werden. In verdächtigen Fällen wird man trotzdem immer mit dem Eiter der in Frage kommenden Geschwüre Agarplatten anlegen; ausserdem aber soll von dem suspecten Secret männlichen Meerschweinchen etwas in die Peritonealhöhle injicirt werden. Es entsteht dann, wenn es sich um Rotz handelt, nach 2—3 Tagen eine Hodenanschwellung, die absolut charakteristisch ist und die später zur Vereiterung der Hoden führt (Straus). Die Injection muss immer in der Mittellinie erfolgen, da man sonst Gefahr läuft die Samenbläschen zu verletzen und da bei directer Einspritzung in die letzteren auch andere Mikroorganismen Schwellung und Eiterung der Hoden herbeizuführen vermögen.

Mallein. Aus den Culturen des Rotzbacillus wurde, genau nach der Methode der Tuberculindarstellung, von Preusse und Kalning eine Lymphe, das Mallein, gewonnen; dieselbe stellt eine Proteinsubstanz der Rotzbacillen dar. Das Mallein wird in der Veterinärmedicin zu diagnostischen Zwecken verwandt. Rotzkranke Pferde reagiren auf Injection dieser Rotzlymphe mit Fieber.

Prophylaxe. Die beste Prophylaxe gegen Rotz besteht in dem Tödten der rotzkranken Thiere und im Verbrennen der Cadaver. Die anderen Pferde desselben Stalles müssen einer strengen Quarantäne unterworfen, das Personal muss auf die Gefahr der Ansteckung aufmerksam gemacht und zu sorgfältiger Desinfection angehalten werden.

Malignes Oedem.

Die Erreger des malignen Oedems, die 1881 von Koch beschrieben wurden, sind mit dem Pasteur'schen Vibrion septique identisch.

Die Bacillen des malignen Oedems (Vibrio septicus) sind schlanke Stäbchen von der Länge der Milzbrandbacillen, aber etwas

schmäler wie diese (0,8—1 μ), mit abgerundeten Enden. Sie besitzen Eigenbewegung und verdanken dieselbe 3—12 seitenständigen Geisselfäden. Der Vibrio septicus hat die Neigung, lange Fadenverbände zu bilden, und zwar sowohl in den Culturen, als auch — im Gegensatz zum Milzbrandbacillus — in noch viel höherem Maasse im lebenden Organismus. Die Ketten zeigen nicht selten schöne, bogenförmige Krümmungen. Temperaturoptimum 37°, der Bacillus kommt aber auch bei Zimmertemperatur noch gut fort. Oberhalb 20° schickt er sich zur Sporulation an. Die Spore, mittelständig, ist zuweilen breiter wie der Bacillus, der dann eine spindelförmige, aufgetriebene Gestalt darbietet. Der Vibrio septicus ist ein strenger Anaerobe. Er färbt sich ohne Schwierigkeit mit allen Anilinfarbstoffen; Gram'sche Färbung negativ.

Culturelle Eigenschaften. Gelatineplatte; Die Colonien bieten das Bild von glänzenden, mit Flüssigkeit erfüllten Hohlkugeln; in ihrer Mitte sieht man bei 80—100facher Vergrösserung ein dichtes Gewirr innig verschlungener Fäden, am Rande strahlige Ausläufer. Bei genauer Beobachtung bemerkt man, dass die Colonie sich bewegt.

Agarplatten: Kleine unregelmässige, weissliche, durchscheinende Colonien mit dickem Centrum, von welchem zahllose feine Verästelungen ausgehen.

Hohe Gelatinestichcultur: Verflüssigung und Trübung der unteren Gelatinepartien, reichliche Gasentwicklung besonders bei Zusatz reducirender Substanzen.

Hohe Agarstichcultur: Der Impfstich zeigt zackige, verästelte Ränder. Starke Gasproduction.

Bouillon getrübt, später bildet sich ein Bodensatz aus. Die Reaction wird nicht geändert, es entwickeln sich CO_2 und H.

Sämmtliche Culturen entwickeln einen unangenehmen stinkenden Geruch.

Thierversuche. Empfänglich für das maligne Oedem erweisen sich Pferde, Schweine, Schafe, Ziegen, Hunde, Tauben, Enten, Hühner, Kaninchen, Mäuse, Meerschweinchen. Bei den letzteren verläuft die subacute Infection recht charakteristisch. Die Thiere kauern sich zusammen, ihre Haare sträuben sich, es stellt sich eine grosse Aengstlichkeit ein; bei der leisesten Berührung schreien sie laut auf. Nach 12 Stunden bereits tritt der Tod ein. Bei der Autopsie findet man an der Inoculationsstelle ein blutiges, ziemlich bedeutendes Oedem mit wenigen Gasblasen, welches das Unter-

hautzellgewebe und die oberflächliche Muskulatur ergriffen hat. In demselben finden sich massenhaft die Bacillen mit Sporen. Dagegen sind das Blut und die inneren Organe stets bakterienfrei, wenn man die Autopsie sofort nach dem Tode ausführt. So lange das Thier lebt, vermögen die anaeroben Oedembacillen nicht in dem sauerstoffhaltigen Blute sich zu vermehren. Erst wenn das Thier todt ist, dringen sie vor und bald sind Organe und Blut stark von ihnen angefüllt. Die Milz der Thiere ist gross, zerfliesst; Leber und Lunge blass, letztere von einer eigenthümlich graurothen Farbe. Bei der Maus gelangen die Bacillen noch während des Lebens in das Blut und die inneren Organe.

Der Hauptsache nach stellt also das maligne Oedem eine Intoxication dar. In der That erzielt man ganz genau dasselbe Krankheitsbild bei den Versuchsthieren, wenn man die ausgewachsenen Bouillonculturen oder das Serum des Oedems durch Thonfilter von den Bakterien befreit und in etwas grösseren Mengen Meerschweinchen intraperitoneal beibringt.

Vorkommen des Vibrio septicus. Die Oedembacillen oder vielmehr ihre widerstandsfähigen Dauerformen sind in der Natur ausserordentlich verbreitet. Sie sind die Begleiter der Fäulnissprocesse, insbesondere derjenigen, die unter Sauerstoffabwesenheit vor sich gehen. Im Koth, im Staub, in der Garten- und Ackererde constatirt man ihre Gegenwart. Wenn man etwas Erde einem Meerschweinchen oder Kaninchen in eine Hauttasche einführt, so geht das Thier an malignem Oedem zu Grunde. Allerdings ist das Bild in diesem Falle kein reines. Neben den septischen Vibrionen findet sich im Oedem noch eine ganze Reihe anderer Mikroben vor und in Folge dieser Mischinfection ist das Exsudat nicht einfach blutig serös, sondern jauchig und stinkend.

Malignes Oedem beim Menschen. Das maligne Oedem ist jetzt in der menschlichen Pathologie selten; in der vorantiseptischen Zeit war es ein häufiger und gefürchteter Gast. Die sog. Septicémie gangréneuse und die Gangrène

gazeuse der Franzosen waren z. Th. Manifestationen des Vibrio septicus, mit unserem malignen Oedem identisch. Damit Oedembacillen in Thätigkeit treten können, müssen die Wunden, von denen aus sie inficiren, tief sein, weil der streng anaerobe Parasit auf der Oberfläche keine Gelegenheit zum Fortkommen findet. Oder aber er inficirt in Mischinfection zusammen mit anderen Mikroorganismen, die für sich den disponiblen Sauerstoff verbrauchen und so künstlich eine sauerstofffreie Atmosphäre herstellen. Erwähnt sei, dass nach subcutaner Injection von Moschustinctur bei zwei Typhuskranken malignes Oedem beobachtet worden ist.

Die **Infectionspforte** wird immer durch eine Continuitätstrennung der äusseren Hautdecken gegeben.

Bakteriologische Diagnose. Mit dem jauchigen Exsudat werden Platten in Wasserstoffatmosphäre gegossen, zugleich werden Meerschweinchen subcutan geimpft.

Immunität. Das maligne Oedem gehört zu denjenigen Bakterienkrankheiten, bei welchen zuerst die künstliche Immunisirung durch Stoffwechselproducte gelang. Chamberland und Roux immunisirten Meerschweinchen, indem sie ihnen intraperitoneal Bouillonculturen injicirten, die sie 10 Minuten bei 105—110° im Autoclaven sterilisirt hatten. Auch mit allen anderen Methoden gelingt es ohne Schwierigkeit, beim Thiere Immunität gegen das maligne Oedem zu erzielen.

Proteusinfectionen.

Morphologie des Proteus. Die Proteusbakterien (von Hauser 1885 entdeckt) sind kleine, ausserordentlich lebhaft sich bewegende Stäbchen von wechselnder Grösse.

Die Proteusbakterien sind meist zu zweien, nicht selten aber auch in längeren Verbänden angeordnet. Neben diesen Grundformen begegnet man jedoch auch kokkenartigen Gebilden und langen gewundenen Fäden

(„Spirulinen“). Der Proteus zeichnet sich durch den Besitz von überaus zahlreichen, den Bakterienleib umringenden Geisselfäden aus. Er färbt sich leicht mit Carbolfuchsin, weniger gut mit den wässrigen Anilinfarbstofflösungen. Gram'sche Färbung negativ. Der Proteus wächst gleich üppig bei Zimmer- wie bei Brüttemperatur; Optimum 20—25°. Er bildet keine Sporen, wird durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 55° abgetödtet.

Culturelle Eigenschaften. Gelatineplatte: Zunächst kleine, runde, gelbliche Colonien mit dickerem Centrum und unregelmässigem Rande, von welchem borstenförmige Ausläufer ausgehen. Andere Colonien sind von einer Zone von Fäden umgeben, die theils circulär, theils in den verschiedenartigsten Umschlingungen die centrale opake Masse umgeben. Ausgiebige und rasche Verflüssigung der Gelatine. In den umgebenden Nährboden erstrecken sich Ausläufer, gerade sowohl, wie gewundene, die sich häufig vom Mutterstamme abschnüren und als freie Inseln in der etwas erweichten Gelatine sich fortbewegen („schwärmen“). Besonders auf 5—6 procent. Gelatine sieht man diese Verhältnisse deutlich. Es entstehen dadurch eigenthümliche Figuren und Zeichnungen, denen der Proteus auch seinen Namen „Bacillus figurans“ verdankt.

Die Gelatinestichcultur wird ausserordentlich rasch verflüssigt.

Agarstrichcultur: Grauer, feuchter Ueberzug.

Kartoffel: Schmutziger grauer Belag.

Bouillon wird gleichmässig getrübt.

Sämmtliche Nährböden verbreiten einen aashaften Gestank.

Früher hat Hauser 3 verschiedene Proteusarten unterschieden, den Proteus vulgaris, Proteus mirabilis und den Proteus Zenkeri: er hat diese Differenzirung später aufgegeben.

Thierversuche. Injicirt man Kaninchen oder Meerschweinchen intraperitoneal oder intravenös beträchtlichere Mengen (3 ccm) Proteuscultur, so sterben die Thiere an acuter Enteritis und Peritonitis. Viel typischer verläuft die intravenöse Injection von 5—10 ccm der Bouilloncultur beim Hunde. Dieser bekommt blutiges Erbrechen und blutige Diarrhöen, die mit starkem Tenesmus verbunden sind; die Temperatur ist erhöht, die Skleren deutlich icterisch. Bei der Autopsie ist der ganze Digestionstractus von der Cardia bis zum After der Sitz einer intensiven hämorrhagischen Enteritis. Blut und innere Organe der Hunde enthalten keine oder

sehr wenige Bakterien. Mit filtrirten Culturen und mit vorsichtig abgetödteten Bacillenleibern erzielt man genau dasselbe Resultat. Bei Mäusen, die ebenfalls der Proteuseinverleibung unterliegen, vermag man die Bacillen aus den Organen wieder herauszuzüchten. Dieselben werden um so virulenter, je öfter man sie durch den Mäusekörper schickt.

Vorkommen des Proteus. Die Proteusbakterien finden sich in allen Fäulnissprocessen, auch im Darmkanal.

Beim Menschen bildet der Proteus, in Mischinfection mit den gemeinen Entzündungserregern, die Ursache der jauchigen, stinkenden Phlegmonen, die man bisweilen nach Leicheninfection sieht. Ausserdem aber giebt der Proteus, indem er nachträglich in einen primären Eiter- oder Wundherd eindringt, sich dort vermehrt und Stoffwechselproducte erzeugt, die zur Resorption gelangen, zur sogen. putriden Intoxication Anlass. Nach H. Jäger werden gewisse Formen von fieberhaftem Icterus, die als Weil'sche Krankheit bezeichnet werden, durch den Proteus verursacht. Jäger war in der Lage, aus dem Harn und nach dem Tode auch aus den Organen von Individuen, die an Weil'scher Krankheit litten, einen fluorescirenden Proteus zu züchten. Die Infection war in diesen Fällen durch Baden in Flusswasser, welches mit Proteus verunreinigt war, erfolgt. An dem Ufer eines der zufliessenden Bäche war eine Geflügelseuche aufgetreten, als deren Erreger ebenfalls der Proteus fluorescens nachgewiesen wurde. Weiter wurde der Proteus von E. Levy als die Ursache einer hämorrhagischen Gastroenteritis, die bei 17 Personen nach Genuss von verdorbenem Fleisch aufgetreten war, eruirt.

Bakteriologische Diagnose. Mit dem Eiter der jauchigen Phlegmone sind Platten zu giessen, eventuell auch mit dem steril aufgefangenen Urin der an Morbus Weilii Erkrankten.

Gonorrhoe.

Morphologie der Gonokokken. Die Erreger der Gonorrhoe, die von Neisser 1879 entdeckten Gonokokken, sind Kokken, welche durch einen Theilungsspalt in zwei deutlich von einander getrennte Halbkugeln gesondert sind. Die einzelnen Glieder erinnern an die Gestalt einer Niere oder Semmel. Sie färben sich mit allen Anilinfarbstoffen. Gram'sche Färbung negativ. Länge des Gonokokken 0,8—1,6 μ, Querdurchmesser 0,6—0,8 μ.

Vorkommen der Gonokokken. Dieselben finden sich constant im Secret bei allen gonorrhoischen Entzündungen (gonorrhoische Urethritis, Cervicalcatarrh, Blennorrhoe etc.). Charakteristisch ist ihre Lagerung innerhalb der Eiterzellen, in der unmittelbaren Nachbarschaft der Kerne.

In nicht mehr seltenen Fällen hat man die Gonokokken auch in den visceralen Manifestationen des Trippers angetroffen (Peritonitis, Salpingitis, Oophoritis, Endocarditis, Rheumatismus, Myelitis). Der angebliche Nachweis von Gonokokken in der normalen menschlichen Urethra — also ihr Saprophytismus — ist nicht als sichergestellt zu betrachten.

Die Züchtung der Gonokokken (Wertheim) gelingt nur bei 37°. Plattenverfahren: Trippereiter wird in ein Röhrchen mit flüssigem menschlichem Blutserum von 40°C. gebracht, und von diesem in der üblichen Weise in 2 neuen Blutserumröhrchen, ebenfalls von 40° C., 2 Verdünnungen hergestellt.

In die 3 Röhrchen bringt man dann die gleiche Quantität verflüssigten und auf 40° C. abgekühlten 2proc. Pepton-Agars, mischt gut durch und giesst mit dem Gemenge 3 Platten, die sofort in den Brütofen gebracht werden. Nach 24 Stunden bereits hat man isolirte Gonokokken-Colonien. Die oberflächlichen zeigen ein dunkleres punktförmiges Centrum, von welchem ein zarter, feinkörniger Belag ringsum sich erstreckt; die tiefen von weissgrauer Farbe besitzen ein höckriges Aussehen und nehmen nach 2—3 Tagen Brombeerform an. Impft man die Colonien ab, so erkennt man, dass sie aus einer schleimigen, zähen Masse zusammengesetzt sind.

Strichcultur auf schräg erstarrtem Blutserumagar (1 Theil menschliches flüssiges Blutserum von 40° C. mit 3 Theilen geschmolzenes Agar-Agar, ebenfalls von 40° C., vermischt und in schräger Lage zum Erstarren gebracht): Ueppiges Wachsthum zunächst in einzelnen grauen Colonien, später confluirend in einem feuchten, glänzenden, zäh-schleimigen Rasen, von dessen Rand ein schleierartig dünner Belag ausgeht. Das Condensationswasser ist von einer Haut überbrückt.

Einen guten flüssigen Nährboden stellt menschliches Blutserum, mit der zweifachen Menge Peptonbouillon versetzt, dar. Es bildet sich ein oberflächliches Häutchen, während die Nährflüssigkeit selbst beinahe vollständig klar bleibt.

Zur Herstellung der Nährmedien kann man an Stelle von menschlichem auch thierisches Blutserum nehmen; die Gonokokken gedeihen jedoch auf letzterem lange nicht so gut. Auch wenn man Trippereiter auf mehrere Agarröhrchen streicht, die eine dünne Schicht menschlichen Blutes aufweisen (Blutagar S. 75), vermag man Reinculturen von Gonokokken zu erzielen. Mit Erfolg wurde noch zur Züchtung der Gonokokken angewandt ein Gemisch von Blutserum mit Harn, ferner ein solches von zwei Theilen Peptonagar auf 1 Theil menschlichen sauren Harn oder aus 1 Theil Ascitesflüssigkeit und 1 Theil eines Agarnährbodens von folgender Zusammensetzung: 5 pCt. Pepton, 2 pCt. Glycerin, $3^1/_2$ pCt. Agar, 0,5 pCt. NaCl. In neuester Zeit gab Wassermann folgenden Nährboden für Gonokokken an: Zu 15 ccm Schweineblutserum werden 30 bis 40 ccm Wasser, 2—3 ccm Glycerin und 0,8 g Nutrose zugesetzt, das Ganze gut gemischt und 15 Minuten gekocht. Das Kochen wird am folgenden Tage wiederholt. Die so erhaltene Flüssigkeit wird auf 50 bis 60° erwärmt und mit 2 proc. Peptonagar von gleicher Temperatur zu gleichen Theilen gemischt.

Mikroskopisch gewähren die gezüchteten Gonokokken genau denselben Anblick, wie die im Trippereiter vorkommenden. In den Culturen bleiben dieselben 4—6 Wochen am Leben. Sie sind sehr empfindlich gegen Austrocknung, Desinficientien und Temperaturen oberhalb 42°.

Die specifische pathogene Bedeutung der Gonokokken ist dadurch erwiesen, dass Reinculturen in normale menschliche Harnröhren (von Paralytikern) übertragen, richtigen Tripper hervorriefen. Thiere acquiriren keine Gonorrhoe.

Bakteriologische Diagnose des Trippers. Die mikroskopische Untersuchung des Harnröhrensecrets ist von grösster Wichtigkeit, für zweifelhafte Fälle nahezu unentbehrlich.

Mit dem verdächtigen Ausfluss (Tripperfäden) werden Deckgläschentrockenpräparate hergestellt, die 3 Mal durch die Flamme gezogen und einfach in eine wässrige Methylenblaulösung gebracht werden. Die Kokken und die Kerne der Eiterzellen werden dabei blau gefärbt, die ersteren intensiver als die letzteren. Die charakteristische Gestalt der Kokken (Nieren- oder Semmelform), ihre Lagerung in den Leucocyten und ihre Nichtfärbbarkeit durch die Gram'sche Methode gestatten mit positiver Sicherheit die Diagnose auf Tripper zu stellen.

Eine Doppelfärbung lässt sich gut erzielen, wenn man die Präparate zunächst in alkoholischer Eosinlösung tingirt, das Eosin mit Fliesspapier absaugt und dann erst weiter mit Methylenblau behandelt. Kokken und Zellkerne sind dann blau, die Zellleiber roth gefärbt.

Die Cultur der Gonokokken ist zu diagnostischen Zwecken nicht erforderlich.

Wenn der positive Befund der Gonokokken im mikroskopischen Präparat die Diagnose auf Tripper sichert, so ist doch der negative Ausfall der Untersuchung des Harnröhrensecrets nur mit Vorsicht zu verwerthen. Bekannt ist, dass die Gonokokken bei längerem Bestehen des Trippers in dem dann mehr schleimigen Secret nicht immer nachweisbar sind, dass aber trotzdem die Gonorrhoe noch fortbestehen und auch ansteckungsfähig bleiben kann. Die Gonokokken liegen in der Tiefe der Schleimhaut, das Oberflächensecret kann ganz von ihnen frei sein. Es ist darum zweckmässig, in fraglichen Fällen eine Reizung der Harnröhrenschleimhaut (durch Biergenuss etc.) und damit eine Anregung der Secretion zu setzen. Erst wenn bei wiederholter Untersuchung, auch nach vorheriger Reizung, das Secret frei von Gonokokken befunden wird — es enthält dann gewöhnlich noch reichliche andere Kokken — ist der Tripper als beendet anzusehen und es besteht nur noch ein Urethritis catarrhalis.

Prophylaxe. Die gonorrhoische Infection erfolgt fast ausschliesslich durch den sexuellen Verkehr mit gonorrhoisch Erkrankten. Bemerkenswerth ist, dass der Coitus mit einem gonorrhoischen Individuum nicht zur Infection führen muss. Es ist jedoch nicht nöthig, eine besondere Disposition für die gonorrhoische Erkrankung bei denen, die sich inficiren, und auf der anderen Seite eine Immunität bei denen, die nicht erkranken, anzunehmen. Der Gonokokkus muss vielmehr eine Läsion der Schleimhaut vorfinden, um haften und zur gonorrhoischen Erkrankung führen zu können. Wo eine solche Läsion fehlt, kann die Infection ausbleiben, besonders wenn eine bald nachher stattfindende Waschung oder Ausspülung (ev. durch den Harn beim Uriniren) die aufgenommenen Keime mechanisch entfernt. Das Ueberstehen der Gonorrhoe disponirt für die wiederholte Erkrankung. Eine sichere Prophylaxe gegen die Gonorrhoe gewährt nur die strenge sanitätspolizeiliche Ueberwachung der Prostituirten.

Als Prophylaxe gegen die Blennorrhoea neonatorum sind Einträufelungen von Adstringentien in die Conjunctiva der Neugeborenen allgemein im Gebrauch.

Syphilis.

Die Erreger des Syphilis sind noch nicht bekannt. Von den zahlreichen Bakterienbefunden, die zur Syphilis in ätiologische Beziehungen gesetzt worden sind, verdienen die Lustgarten'schen Syphilisbacillen kurze Erwähnung.

Lustgarten fand 1884 in syphilitischen Producten und Secreten besondere Bacillen, die er durch folgende Färbemethode zur Darstellung brachte. Die Schnitte der in Alkohol gehärteten Gewebe oder die nur 1 Mal durch die Flamme gezogenen Deckglaspräparate der Secrete bleiben 12–24 Stunden bei Zimmertemperatur und dann noch 2 Stunden bei 40° in Anilinwasser-Gentianaviolettlösung. Zur Entfärbung kommen sie dann in absol. Alkohol, darauf 10 Secunden in $1^1/_2$ procentige wässrige Lösung von hypermangansaurem Kali, aus dieser in eine

wässrige Lösung von chemisch reiner schwefliger Säure. Dann Abspülung in Wasser und nochmaliges Einbringen in Kaliumpermanganatlösung, diesmal nur 3—4 Secunden; aus dieser wieder in schweflige Säure u. s. f., bis das Präparat völlig farblos erscheint, was gewöhnlich nach 3—4 maliger Wiederholung des Turnus der Fall ist. Es folgt dann Entwässern in Alkohol, Aufhellen in Nelkenöl und Einbetten in Xylolcanadabalsam.

Bei dieser Art der Entfärbung sollten nach Lustgarten alle Bakterien ihre Farbe verlieren; nur die Syphilisbacillen, die Tuberkelbacillen und die Leprabacillen blieben gefärbt; die letzteren beiden aber zeichneten sich durch ihre Resistenz gegen die Salzsäure und die Salpetersäure aus, welche den Syphilisbacillen rasch ihre Farbe entzögen.

Die auf diese Weise gefärbten Syphilisbacillen fand Lustgarten in allen syphilitischen Infiltraten, und zwar spärlicher in der Mitte, reichlicher an den Randpartieen derselben, sowie im angrenzenden scheinbar gesunden Gewebe; sie liegen dort sehr selten frei, sondern einzeln oder in Gruppen von 2—9 innerhalb grosser lymphoider Zellen. Einmal traf sie Lustgarten im Lumen eines weiten Lymphgefässes an; bei der Untersuchung syphilitischer Papeln sah er sie zwischen den Stachelzellen des Rete Malpighii. Die Bacillen sind 3,5 -4,5 μ lang, ca. 1 μ dick, gerade oder gebogen, zum Theil unregelmässig gekrümmt, ihre Oberfläche ist wellenförmig contourirt. Diese Bacillen finden sich in den syphilitischen Producten regelmässig, in wechselnder Menge, im ganzen aber nicht in beträchtlicher Anzahl.

Mehrere Autoren bestätigten Lustgarten's Angaben, andere konnten seine Bacillen nicht finden. Schwer erschüttert wurde die Bedeutung der Lustgarten'schen Befunde, als Matterstock und Alvarez und Tavel im Smegma Bacillen fanden, die sich nach der Lustgarten'schen Methode färben liessen und auch morphologisch ganz den Syphilisbacillen glichen. Doutrelepont behauptete später, dass nach 48stündiger Färbung in wässriger Methylviolettlösung bei Entfärbung mit Liqu. ferri sesquichlorati und Alkohol die Smegmabacillen ihre Farbe abgeben, während die Lustgarten'schen Bacillen dabei die Farbe behielten. Trotzdem aber hält man ziemlich allgemein die sogenannten Syphilisbacillen für identisch mit den Smegmabacillen, von denen nicht wenige die charakteristische Färbung der Tuberkelbacillen geben. Es ist dieser Umstand übrigens auch bei der Untersuchung auf Urogenitaltuberculose in Betracht zu ziehen; vor einer Verwechslung zwischen Tuberkel- und Smegmabacillen schützt aber die geringere Widerstandsfähigkeit der letzteren gegen Salz- und Salpetersäure; noch weniger halten die Smegmabacillen dem Alkohol Stand.

Die Lustgarten'schen Bacillen können danach nicht als die Erreger der Syphilis angesehen werden, wenn sie auch vielleicht in irgend einem Zusammenhang mit der Syphilis stehen mögen. Ob überhaupt Bakterien die Ursache der Syphilis sind, ist durchaus zweifelhaft. Man nimmt vielfach eine bakteritische Aetiologie der luetischen Erkrankung an wegen der mannigfachen Aehnlichkeit ihrer klinischen Erscheinungen mit anderen chronischen bakteritischen Infectionskrankheiten, z. B. der Tuberculose und der Lepra. Vielleicht aber sind die Erreger der Syphilis ganz anderer Art; fest steht nur, dass sie organisirt, ein Contagium vivum, sind, weiter aber weiss man zur Zeit über sie noch nichts. Die Forschung auf diesem Gebiete begegnet darum so grossen Schwierigkeiten, weil die Syphilis nicht auf Thiere übertragbar ist, das Experiment am Thiere hier also versagt. Nach einigen Autoren soll der Affe syphilitisch erkranken können, von anderen wird dies aber bestritten; es scheinen also zum mindesten nicht alle Affenarten für Syphilis empfänglich zu sein.

Die syphilitische Infection erfolgt durch die Uebertragung des syphilitischen Virus, das in den Zerfallsproducten der syphilitischen Sklerose sowie aller secundären Erscheinungen, während der floriden Syphilis auch im Blut der syphilitischen Patienten enthalten ist. Es ist diese Uebertragbarkeit wiederholt durch Experimente am Menschen erwiesen worden, zuerst durch die berühmten Versuche des Pfälzer Anonymus. Impfungen mit Schweiss, Speichel, Harn, Milch und Sperma Syphilitischer blieben ohne Erfolg.

Die Uebertragung des Ansteckungsstoffes erfolgt entweder auf directem Wege, zumeist beim geschlechtlichen Verkehr, seltener durch Küssen, durch Anlegen eines syphilitischen Kindes, durch Berührung syphilitischer Affectionen mit den Fingern (Aerzte, Hebammen) u. ähnl. m., oder auf indirectem Wege durch Instrumente, Gegenstände u. s. w., die mit syphilitischem Gift verunreinigt sind (Hausepidemien durch Ess- oder Trinkgeschirre, Ansteckung durch Cigarren-

spitzen, Handschuhe etc.); eine sehr grosse Rolle spielt die erbliche Uebertragung, die unten ausführlich besprochen wird.

Infectionspforte kann jede Stelle der Haut oder Schleimhaut sein, an der eine geringfügige Continuitätstrennung, eine Läsion der Epitheldecke, besteht, so dass das syphilitische Gift in die Tiefe dringen kann. Dasselbe bleibt an der Stelle der Infection localisirt und verräth sich dort durch den sog. Primäraffect, den harten Schanker. Der verschiedenen Häufigkeit der verschiedenen oben genannten Infectionsmodi gemäss, findet sich dieser zumeist an den Genitalien, nicht selten aber auch extragenital, an den Lippen, auf den Tonsillen, an der Brustwarze, an den Fingern u. s. w. Nach einer mindestens 3—6 Wochen, häufig viel länger dauernden Incubationsperiode verbreitet sich das Virus durch den ganzen Körper, die Krankheit generalisirt sich. Im Blut und in den Secundärerscheinungen sind die Krankheitserreger selbst enthalten, ein blosses Gift, das etwa vom Ort des Initialaffects her resorbirt wäre, kann diese nicht verursachen, denn die Krankheit ist mit ihnen in unbegrenzter Folge übertragbar; auch müssen die Erreger eine erstaunlich lange Lebensdauer besitzen, sie müssen während der ganzen, über viele Jahre sich erstreckenden Dauer der secundären Periode lebend sich erhalten; denn während dieser ganzen Zeit besteht die Uebertragbarkeit fort. Erst den tertiären Erscheinungen ist diese abhanden gekommen, ihnen kann also das Virus lebend, oder wenigstens vermehrungsfähig und infectiös nicht mehr zu Grunde liegen.

Bei der hereditären Syphilis wird das Virus durch das Blut aufgenommen, es fehlt darum auch die primäre Sklerose, die sonst die Infectionspforte kennzeichnet, und die Krankheit setzt gleich mit den secundären Erscheinungen ein.

Immunität. Alle Lebensalter und alle Rassen sind für die syphilitische Infection in gleicher Weise empfänglich, eine natürliche Immunität für die Syphilis kommt beim Menschen nicht vor. Die syphilitische Erkrankung ist durch eine grosse Neigung zu Nachschüben (Recidiven) ausgezeichnet, die oft nach langen Latenzperioden noch auftreten; dagegen sichert

die Krankheit gegen eine nochmalige Infection, sie führt zur Immunität; eine erneute Ansteckung (Reinfection) kommt – selbst nach Ablauf aller Krankheitserscheinungen — nur ganz ausnahmsweise vor.

Nach einem von Colles aufgestellten Gesetz wird die Mutter, die ein vom Vater her syphilitisches Kind zur Welt bringt, ohne selbst zu erkranken, durch die Frucht immunisirt. Man kann sich nach Analogie mit anderen Immunisirungsvorgängen unschwer vorstellen, dass die Krankheitskeime von dem Kind auf die Mutter nicht übergehen, die Mutter also nicht inficirt wird, weil die placentare Barriere für die Organismen nicht überschreitbar ist; dass dagegen im Blut gelöste Toxine diese passiren, vom Kind in den mütterlichen Kreislauf gelangen und die Mutter immunisiren. Thatsächlich besteht bei den Müttern syphilitischer Kinder Immunität; sie können die Kinder an die Brust legen, ohne zu erkranken, während gesunde Ammen, welche dieselben Kinder säugen, von diesen syphilitisch inficirt werden. Diese Mütter sind also sicherlich immun; strittig ist nur, ob sie durch durch die Kinder immunisirt worden sind; nach der Ansicht mancher Syphilidologen sind sie vielmehr darum immun, weil sie selbst syphilitisch waren oder sind; ihre Gesundheit ist nur eine scheinbare. Wir kommen auf diesen Punkt unten (s. Heredität) noch zurück. Es würde nach dieser Anschauung jede Immunität gegen Syphilis durch eine frühere Infection erworben sein.

Die specifische Therapie der Syphilis ist in ihrem Wesen noch nicht aufgeklärt. Ob die Jodkali- und die Quecksilbertherapie durch Abtödten der inficirenden Organismen — was das Wahrscheinlichere — oder durch Immunisiren des Inficirten wirkt, ist, solange wir die Erreger der Syphilis nicht kennen, nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Die Bestrebungen, floride Syphilis durch das Serum von Individuen, die Syphilis überstanden haben, oder von Thieren, denen syphilitische Producte eingespritzt wurden, zu coupiren, sind sammt und sonders fehlgeschlagen; sie entbehren aber auch vorläufig wenigstens jeglicher experimenteller Begründung.

Heredität der Syphilis. Kinder syphilitischer Eltern kommen häufig syphilitisch zur Welt oder erkranken früher oder später an hereditärer Syphilis. Der Modus der Uebertragung der Krankheit kann dabei folgender sein:

1. Die congenitale Uebertragung vom Vater her, d. h. die Uebertragung der Krankheit mit der Samenzelle (paterne Infection). Nach der Ansicht der meisten Autoren findet diese Art der Uebertragung wirklich statt, die Samenzelle des syphilitischen Vaters trägt bereits den Krankheitskeim in die erste Anlage des Fötus hinein. Bewiesen aber ist diese Anschauung nicht. Experimentelle Versuche, durch Inoculation der Samenflüssigkeit syphilitischer Männer Lues beim Gesunden zu erzeugen, sind angestellt worden, ohne jedoch zur Syphilisation der Versuchspersonen zu führen. Es ruht also die Annahme der directen paternen Infection einzig auf der klinischen Erfahrung, dass syphilitische Männer ein syphilitisches Kind erzeugen können, ohne dass die Mutter erkrankt. Die Mehrzahl der Kliniker nimmt dies nun thatsächlich an; nach einigen ist die Erkrankung der Frucht sogar stets auf Rechnung des Vaters zu setzen und wenn die Mutter überhaupt erkrankt, so erhält sie den Ansteckungsstoff erst von dem vom Vater inficirten Kinde (Retroinfection. Choc en retour). Wir erwähnten aber oben bereits, dass die Gültigkeit dieses Satzes von mancher Seite angezweifelt wird. Namhafte Syphilidologen sind der Ansicht, dass es „kein syphilitisches Kind ohne syphilitische Mutter“ (A. Wolff) giebt, dass die gesunden Frauen, welche syphilitische Kinder zur Welt bringen und nun immun sind, nur scheinbar gesund, in Wirklichkeit aber inficirt sind, dass sie oft, wenn auch primäre oder secundäre Symptome bei ihnen nie beobachtet wurden, doch später an tertiären Erscheinungen erkranken. Trifft dies aber zu, d. h. ist in einem Falle die Mutter eines syphilitischen Kindes selbst syphilitisch, dann ist der Fall natürlich im Sinne der paternen Infection nicht mehr zu verwerthen; die Krankheit des Kindes kann dann auch von der Mutter stammen. Nach

allem muss die Frage der directen Vererbung der Syphilis vom Vater auf das Kind, trotzdem diese theoretisch durchaus denkbar ist und von der grossen Mehrzahl der Kliniker auch als wirklich vorkommend angenommen wird, noch als eine offene bezeichnet werden.

2. Die congenitale Uebertragung von der Mutter her, d. h. die Uebertragung der Krankheit mit der Eizelle, wird von allen Seiten als möglicher und häufiger Uebertragungsmodus angenommen. Thatsächlich ist die Nachkommenschaft syphilitischer Frauen, wenn die Krankheit noch nicht in das tertiäre Stadium übergetreten ist, fast ausnahmslos syphilitisch, gleichgültig ob der Vater auch syphilitisch oder gesund ist.

3. Die intrauterine Infection. Wird die zur Zeit der Conception gesunde Frau während der Gravidität syphilitisch, so geht die Syphilis auf das Kind über; nur wenn die Infection der Mutter erst in den beiden letzten Monaten der Schwangerschaft erfolgt, kommen bisweilen gesunde Kinder zur Welt. Die Frucht muss in diesem Falle den Krankheitskeim von der Mutter durch den Placentarkreislauf beziehen; ob dazu eine Läsion der Placenta erforderlich ist, wie wir dies für alle anderen intrauterinen Infectionen annehmen, ist noch nicht festgestellt. Nach einigen Autoren soll die Frucht einer gesunden Frau auch durch den geschlechtlichen Verkehr derselben mit einem luetischen Manne in utero inficirt und von der Frucht dann wieder die Frau angesteckt werden können; es ist dies aber durch nichts erwiesen; der umgekehrte Weg — Ansteckung der Frau, die dann die Frucht inficirt — ist der wahrscheinliche.

4. Die extrauterine Infection intra partum oder in den ersten Lebenstagen ist, wenn die Mutter an recenter Syphilis erkrankt und das Kind bis zum Moment der Geburt frei geblieben ist, durchaus denkbar und kommt wohl auch vor. Ob sie aber eine grössere Rolle spielt, ist nicht klar zu ersehen, da wohl die meisten dieser Fälle, in denen ein Kind ca. 6 Wochen nach der Geburt mit syphilitischen Allgemein-

erscheinungen erkrankt, als hereditär-syphilitisch verzeichnet werden. Sicherzustellen ist die extrauterine Infection des Neugeborenen nur durch den Nachweis des Primäraffects, der ja der placentaren (intrauterinen) Infection fehlt.

Hundswuth (Lyssa. Rabies).

Der Erreger der Hundswuth ist noch nicht bekannt. Gleichwohl ist die specifische Behandlung dieser Krankheit dem Genie Pasteur's gelungen.

Empfänglichkeit für die Hundswuth besteht bei sämmtlichen Warmblütern. Der Mensch wird inficirt durch die Bisse in erster Linie des wuthkranken Hundes, dann von der Katze, vom Wolf, Fuchs, Schakal und anderen Thieren, in seltenen Fällen von lyssakranken Nebenmenschen.

Der Speichel muss also das Lyssagift enthalten und in der That ist dies auch experimentell durch Impfung von Mensch auf Hund bereits Anfangs dieses Jahrhunderts erwiesen worden. Hauptsächlich die Parotis kommt hier in Betracht, die anderen Speicheldrüsen sind zwar auch virulent, aber nicht so constant, wie die Ohrspeicheldrüse. Der Speichel des Hundes birgt schon 3 Tage vor den ersten Krankheitserscheinungen das Rabiesgift. Infectiös sind weiter die Thränendrüsen, die Nebennieren, das Pankreas und die Mammae der wüthenden Thiere, die Milch bisweilen, das Blut niemals. Virulent zeigt sich ferner das Centralnervensystem, das Gehirn und das Rückenmark, und in ganz hervorragender und constanter Weise der Bulbus der Medulla oblongata.

Thierversuche. Zu den Impfversuchen wird der Speichel nicht benutzt, weil er neben dem Rabiesvirus stets eine Menge pyogener Mikroorganismen enthält, die im Experiment störend wirken würden. Ausschliesslich verwandt wird zu Impfzwecken der Bulbus von Individuen oder Thieren, die an Lyssa

zu Grunde gegangen sind. Man stellt von einem Stückchen der Medulla oblongata eine wässrige Emulsion her und spritzt hiervon einige Tropfen unter die Dura oder in die vordere Kammer von Hunden, Kaninchen u. s. w. Die Thiere bekommen dann mit beinahe absoluter Sicherheit nach 12 bis 15tägigem Incubationsstadium die Erscheinungen der Lyssa. Nicht ganz so zuverlässig ist die subcutane Injection; man muss tief injiciren, am besten in die blossgelegten durchschnittenen Muskelbündel, um positive Resultate zu bekommen. Directe Injection des Giftes in einen peripheren Nerven ist ebenfalls von Erfolg begleitet. Auch gesunde Schleimhäute resorbiren das Gift (Nase und Conjunctiva). Die Möglichkeit einer intrauterinen Uebertragung der Lyssa ist in einigen wenigen Fällen durch das Thierexperiment sichergestellt.

Die Infection kommt auf dem Wege des Nervensystems zustande. Schneidet man bei einem Hunde das Rückenmark quer durch und impft das Lyssagift in einen Nerven der Hinterpfote, so zeigt sich nach dem Tode des Thieres das Mark nur unterhalb der Durchschnittsstelle virulent. Umgekehrt verhält es sich bei Inoculation in eine Vorderpfote. Von der Peripherie (Impf- oder Bissstelle) durch Vermittlung der Nerven in das Centralnervensystem angelangt, steigt das Gift in die peripheren Nerven der entgegengesetzten Seite herab. Deswegen findet man, wenn die Krankheit langsam sich entwickelt hat, auch die Nerven der nicht verletzten Seite im Thierexperiment giftig.

Der noch unbekannte Erreger der Hundswuth scheint durch seine Stoffwechselproducte zu wirken. Wenigstens soll nach italienischen Autoren das Thonkerzenfiltrat von Rückenmarksemulsion lyssakranker Thiere beim Hunde paralytische Erscheinungen hervorrufen. Man darf hiernach wohl die Hundswuth mit Romberg als eine Toxoneurose bezeichnen.

Die Verbreitung der Lyssa längs der Nervenbahnen erklärt ohne Weiteres, warum in der menschlichen Pathologie die Prognose der Wuth sich so verschieden gestaltet,

je nach der Zahl, dem Sitz und der Tiefe der Bisswunden. Es hängt eben alles davon ab, ob das Virus in einen Nerven gelangt oder nicht. Tiefe Wunden gefährden darum viel mehr, wie oberflächliche, Verletzungen in nervenreichen Gegenden (z. B. Fingerpulpa) mehr, als an anderen Körperstellen. Die grösste Gefahr bringen die Wunden des Kopfes und des Gesichtes; das Lyssagift erreicht von hier aus rasch die Medulle oblongata, den Hauptsitz der Erkrankung.

Die Erkrankungsziffer und die Mortalität der Lyssa (die ausgebrochene Krankheit ist unheilbar) beträgt nach den zuverlässigsten Statistiken ca. 16 pCt. der Gebissenen.

Incubation. Die Dauer der Incubationszeit ist von denselben Momenten abhängig, die wir als für die Prognose bedeutungsvoll erwähnten. Die Incubation verläuft um so kürzer, je näher dem Kopfe die Infectionspforte sich befindet. Die gewöhnliche Dauer des Incubationsstadiums beträgt 20 bis 60 Tage. (Sicher beobachtetes Minimum 14 Tage, Maximum 18 Monate.)

Widerstandsfähigkeit des Hundswuthvirus (Med. oblong. an Rabies gestorbener Hunde). Das Virus wird vernichtet durch einstündige Einwirkung einer Temperatur von 50°; ferner durch 5proc. Carbolsäure in 50 Minuten, durch Sublimat $^1/_{1000}$, Essigsäure, übermangansaures Kali. Das Rückenmark von an Lyssa eingegangenen (Pariser) Kaninchen verliert, in trockener Luft und vor Fäulniss geschützt aufbewahrt, seine Giftigkeit erst nach 14—15 Tagen. Je kleiner das Thier, je dünner das Rückenmark, desto schneller geht der Virulenzverlust vor sich.

Immunisirung und Vaccination. Pasteur zeigte, dass das Hundswuthvirus, wenn man es vom Hunde auf den Affen in fortschreitender Reihenfolge überimpft, langsam an Intensität abnimmt. Dieser allmälig eintretende Virulenzverlust ist an der Zunahme der Incubationszeit deutlich zu erkennen. Bringt man das Impfmaterial aber vom Affen wieder auf das Kaninchen, so tritt eine Virulenzsteigerung ein, die bei weiteren Inoculationen auf Kaninchen immer mehr zunimmt;

das Incubationsstadium wird immer kürzer und schliesslich, bei der 100. Passage durch den Kaninchenorganismus, beträgt es nur noch 7 Tage. Ein noch kräftigeres Virus zu erzeugen, war unmöglich; das Gift blieb sich in seiner Stärke jetzt gleich und Pasteur nannte es deshalb Virus fixe. Pasteur stellte auf diese Weise eine Reihe von Wuthgiften her, die vom Rückenmark des Affen anfangend bis zum Rückenmark des dem Virus fixe erlegenen Kaninchens eine stetig zunehmende Virulenz besassen. Injicirte er nun diese Rückenmarke Hunden vom schwächsten bis zum stärksten Virus hintereinander subcutan, so bekamen die so behandelten Thiere keine Hundswuth, sie wurden immun auch gegen die subdurale Infection mit dem Virus fixe und gegen die Bisse von an Strassenwuth erkrankten anderen Hunden. Ein Jahr später (1885) waren Pasteur und seine Mitarbeiter Chamberland und Roux im Besitz einer noch practischeren Immunisirungsmethode. Ausgehend von der oben erwähnten Thatsache, dass die Medulla lyssakranker Thiere in 14—15 Tagen ihre Virulenz durch Austrocknen vollständig einbüsst, trockneten sie Rückenmarke von Kaninchen, die an Virus fixe zu Grunde gegangen waren, 1—14 Tage lang unter allen aseptischen Kautelen in hohen sterilisirten Glascylindern. Das 14 Tage alte Rückenmark war gar nicht mehr giftig, das 13 tägige, 12 tägige etwas, die nächstfolgenden immer mehr und mehr virulent. Durch successive Impfungen mit dieser Skala von Rückenmarken erzielte Pasteur bei Hunden wiederum vollständige Immunität. Auf diese Thatsachen gestützt, ging Pasteur dazu über, beim Menschen therapeutisch gegen die Lyssa zu vacciniren. Der Versuch war in Anbetracht der langen Incubationsdauer der Lyssa beim Menschen berechtigt und aussichtsvoll. Denn wenn es gelang, durch sofort nach dem Biss des wuthkranken Thieres eingeleitete Vaccination Immunität zu erzielen, bevor die Incubationszeit verstrichen war, dann stand zu erwarten, dass die Krankheit nicht mehr zum Ausbruch kommen würde. Der Erfolg hat Pasteur's Voraussetzungen

vollauf bestätigt. Zunächst wurden seine Injectionen so ausgeführt, dass am 1. Tage das Rückenmark der Kaninchen vom 14. Tag, am 2. Tag ein solches vom 13. Tag und so weiter 10 Tage lang, bis man beim 5tägigen Mark anlangte, den zu Impfenden subcutan eingespritzt wurde (Methode simple). Sehr bald jedoch erkannte Pasteur, dass für die schweren Fälle mit tiefen und zahlreichen Wunden dies Verfahren nicht ausreichte. Die Vaccination wird zur Zeit im Pasteur'schen Institut folgendermaassen ausgeführt (Methode intensive): Ein Stückchen Rückenmark von ca. 3 mm Grösse wird in steriler Bouillon verrieben und unter die Haut des Hypochondriums eingespritzt, und zwar am 1. Tag Morgens Medulla vom 14. und 13. Tag — an jeder Seite eine Einspritzung — Abends Medulla vom 12. und 11. Tag. Am 2. Tag Morgens 10 und 9 tägiges Mark, Abends 8 und 7 tägiges; am 3. Tag 2 Einspritzungen vom 6. Tag und von nun ab alle 24 Stunden eine Injection mit den giftigeren Rückenmarken bis zum 3. Tag. Beim 3 tägigen Mark fängt eine neue Serie an, die mit der 5 tägigen Medulla beginnt; daran schliesst sich später eine dritte, eventuell eine vierte gleiche Serie an.

Anstatt durch Austrocknen kann man die Vaccins auch durch Verdünnen mit sterilem Wasser herstellen (Bardach). Dieser Umstand spricht dafür, dass auch in den getrockneten Rückenmarken das Gift nicht eigentlich abgeschwächt, sondern nur an Menge vermindert ist. In der That sah Pasteur, als er getrocknetes Mark einem Kaninchen injicirte und dasselbe nach 30 Tagen starb, den Bulbus dieses Thieres ein zweites Kaninchen in genau 7 Tagen tödten; das Gift war also Virus fixe geblieben.

Die Immunität gegen Rabies scheint ziemlich lange anzuhalten, beim Hunde 2 Jahre.

Erfolge des Pasteur'schen Verfahrens. Der grosse Nutzen der antirabischen Vaccinationsmethode wird heute von Niemandem mehr ernstlich angezweifelt. Im Pasteur'schen Institut sind von 1886 bis 1. Januar 1894 im Ganzen

14430 Personen behandelt worden; davon sind 72 gestorben. Im Jahre 1891 wurden 394 Personen behandelt, für welche die Wuth des beissenden Thieres mit aller nur möglichen Sicherheit festgestellt wurde; kein Einziger erkrankte. 1892 kamen 128 Personen zur Behandlung, darunter 1 Todesfall; 1893 wurden 132 Gebissene behandelt, von denen keiner starb. Im Jahre 1894 sind 1387 Personen vaccinirt worden, wovon 7 gestorben, und im Jahre 1895 1520 mit 2 Todesfällen. Diese Zahlen bedürfen keines Kommentars, sie sprechen für sich selbst.

Pocken (Variola).

Die Pocken gehören ebenso, wie die Syphilis und die Rabies, zu den Krankheiten, deren Erreger unbekannt sind.

Das **Pockengift** haftet in dem Inhalt der Variolapusteln, in den abtrocknenden Hautschuppen, im Sputum und dem Nasensecret der Erkrankten. Mit der Wäsche und den Kleidern der Kranken wird es verschleppt; auch die Luft in der Nähe der Kranken muss nach klinischen Erfahrungen als Infectionsquelle angesehen werden. Unter geeigneten Umständen kann das Contagium überaus lange am Leben bleiben, anscheinend Jahre lang.

Die **Infectionspforte** für das Pockencontagium ist noch nicht sichergestellt. Nach der allgemeinen Annahme wird die Krankheit zumeist durch die directe oder indirecte Berührung des Kranken acquirirt; es käme dabei die Haut als Infectionspforte in Betracht. In anderen Fällen wird die Krankheit auf das blosse Athmen in der Umgebung von Pockenspitälern etc. zurückgeführt. Schliesslich sollen auch Nahrungsmittel (die Milch) und Insecten die Ansteckung vermitteln können. Es würde sich hierbei um Infectionen per os oder durch die Lunge handeln; natürlich ist in keinem dieser Fälle ein anderer Infectionsmodus auszuschliessen.

Disposition und Immunität. Empfänglich für die Pocken sind alle Lebensalter; auch dass Neugeborene pockenkrank zur Welt kamen, ist beobachtet. Bei den grossen Pockenepidemien, die vor der Durchführung des Impfzwanges Europa durchzogen, ergab sich in verschiedenen Gegenden eine verschieden hohe Morbidität; die örtliche Disposition war um so grösser, je ärmer die Bevölkerung; es scheinen also nicht eigentlich die Bodenverhältnisse, sondern mehr die Lebensverhältnisse der diesen Boden bewohnenden Menschen die Ursache der verschieden starken Vertheilung der Pocken gewesen zu sein. In der starken Zunahme der Pocken, die im Winter regelmässig stattfand, ist eine zeitliche Disposition angedeutet. Auch sie lässt sich zwanglos durch die veränderte Lebensführung im Winter (häufigerer Aufenthalt in geschlossenen Räumen, Tragen reichlicherer Kleidungsstücke, deren erschwerte Reinigung etc.) erklären, ohne dass ein directer Einfluss der Witterung auf den Krankheitskeim angenommen werden müsste.

Das Ueberstehen der Pocken führt zur Immunität, die im Durchschnitt etwa 10 Jahre anhält. Eine zweitmalige Erkrankung vor Ablauf von 10 Jahren gehört zu den grössten Ausnahmen; eine zweite Erkrankung nach längerer Zeit ist öfter beobachtet. Dreimalige Erkrankung an Pocken ist in der Literatur 9 mal berichtet, Cantani theilt einen Fall von 7 maliger Erkrankung mit.

Auf der uralten Erfahrung, dass durch das Ueberstehen der Pocken Immunität erworben wird, beruht das Verfahren der Variolation, d. h. die Ueberimpfung richtiger Pocken auf den Gesunden zum Zwecke der Immunisirung, die früher geübt wurde und nicht wenige Opfer gekostet hat.

Vaccine und Vaccination. Edward Jenner (Arzt in Berkeley in England; 1749—1823) überzeugte sich in jahrelangen Studien und Untersuchungen, dass die Pockenkrankheit der Kühe (Vaccine), auf den Menschen übertragen, diesen vor der Variola-Infection schützt. Am 14. Mai 1796 impfte Jenner einen Knaben mit Kuhpockenlymphe, welche von der Hand

eines Mädchens entnommen war, das beim Melken eines mit Kuhpocken behafteten Euters sich inficirt hatte. Der geimpfte Knabe war gegen die später folgende Variolation geschützt. Nach einer grossen Reihe weiterer erfolgreicher Impfungen liess Jenner 1798 sein berühmt gewordenes Werk erscheinen, in welchem er die sichergestellte Thatsache des Pockenschutzes durch Kuhpockenlymphe bekannt gab. Seitdem wird die Pockenimpfung in allmäligem Fortschritt in allen civilisirten Ländern zur Ausübung gebracht; in Deutschland ist sie durch Reichsgesetz vom Jahre 1874 obligatorisch geworden. In denjenigen Ländern, welche die allgemeine Durchführung der Schutzpockenimpfung staatlich geregelt haben, sind die Pocken, welche früher einen grossen Theil der Volkssterblichkeit verschuldeten, fast vollständig verschwunden. Verheerende Epidemien kommen nur noch in uncivilisirten Ländern vor. Die Pockenimpfung wird bei uns im 1. und im 12. Lebensjahre vorgenommen; sie beruht auf der cutanen Einführung des frischen oder mit Glycerin verriebenen Pockeninhalts junger Kälber (animale Vaccination). Denselben Effect hat die Lymphe, welche von den aufgehenden Pocken der Impflinge entnommen wird (humanisirte Lymphe). Doch wird neuerdings fast allgemein die animale Lymphe vorgezogen, weil die Gefahr einer Mitübertragung von Krankheitsstoffen (Syphilis u. a.) bei der humanisirten Lymphe nicht ganz sicher auszuschliessen ist. Die animale Lymphe wird in Deutschland durch regelmässige Vaccination von Kälbern in staatlich beaufsichtigten Instituten gewonnen.

Nach unseren heutigen Kenntnissen dürfen wir mit Bestimmtheit annehmen, dass die Kuhpocken mit den Menschenpocken identisch und die Vaccine nichts anderes, als eine durch den Körper der Kuh mitigirte Variola ist. Fischer (Karlsruhe) erzielte ein Haften des Variolagiftes am Körper des Kalbes dadurch, dass er den flüssigen nebst dem durch Auskratzen gewonnenen Inhalt menschlicher Variolapusteln in ihren verschiedenen Phasen, vom Entstehen bis zur Vereiterung, sammelte und miteinander vermischte; die Mischung

wurde dann in möglichst grosse Impfflächen (Kreuzschnitte und Scarificationen) eingerieben. Fischer konnte auf diese Weise direct mit dem Variolagift typische Pusteln beim Kalb erzeugen, deren Inhalt nachher bei der Rückübertragung auf den Menschen von der 3. Generation ab als Vaccine sich erwies. Es fügt sich danach die Pockenimpfung gut den heutigen Anschauungen über die Immunität ein, indem sie einen Krankheitsschutz darstellt, welcher durch präventive Inoculation eines abgeschwächten, aber gleichartigen Virus hervorgerufen wird.

Ueber die Natur des Pockenvirus sind zahllose Untersuchungen mit Variola und mit der Kälberlymphe angestellt worden.

Trotz aller Bemühungen ist der Erreger der Pocken noch unbekannt. Er gehört vielleicht gar nicht zur Klasse der Bakterien und stellt auf alle Fälle andere Anforderungen an den Nährboden, als diejenigen Bakterien, deren Züchtung bisher gelungen ist.

In der animalen Lymphe findet man bei der gewöhnlichen bakteriologischen Untersuchung Staphylokokken, Pseudodiphtheriebacillen und selten Streptokokken. Es ist nun von Landmann behauptet worden, dass die Reizerscheinungen, die bisweilen in hohem Grade sich um Impfpusteln etabliren, durch diese pyogenen Kokken verursacht würden. Demgegenüber betont die Commission zur Prüfung der Impfstofffrage (1896), dass die gefundenen Staphylokokken von mässiger, nur ausnahmsweise von stärkerer Thierpathogenität gewesen seien und dass giftige Streptokokken nach 18 Tagen in der Lymphe nicht mehr vorhanden sein können. Die Streptokokken, denen man in älteren Proben begegnet, sind nur als harmlose Hautepiphyten aufzufassen, wie man sie aus Bakteriengemischen gar nicht so selten zu isoliren in die Lage kommt. Der Berichterstatter Frosch der erwähnten Commission kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine ursächliche Beziehung zwischen den Bakterien der Lymphe und den Reiz- und Entzündungserscheinungen der Impfpusteln nicht bestehe,

dass bei der Gewinnung der Thierlymphe eine erhebliche Verminderung oder gar eine vollständige Beseitigung der Keime auch bei Heranziehung strenger Antiseptik nicht zu erreichen sei, dass also eine Gewinnung reizloser Lymphstämme sich nicht durchführen lasse.

Die **Varicellen** (Windpocken) haben mit dem Erreger der Variola und der Vaccine nichts zu thun; ihr Ueberstehen schützt nicht vor der Erkrankung an Pocken.

Acute Exantheme.

Die Erreger der acuten Exantheme sind bisher ebenfalls unbekannt.

Die **Masern** sind in ausserordentlichem Maasse contagiös; die Empfänglichkeit des Menschen für dieselben ist zwischen dem 2. und 10. Lebensjahre eine sehr grosse, im 1. Jahre und bei Erwachsenen geringer; natürliche Immunität gegen Masern scheint so gut wie gar nicht vorzukommen. Das Contagium ist in dem Nasenschleim, dem Conjunctivalsecret und dem Sputum der Masernkranken enthalten, wie durch experimentelle Ueberimpfung anscheinend erwiesen, auch im Blute. Die Aufnahme des Contagiums erfolgt durch Berührung des Kranken oder — wie klinisch allgemein angenommen wird — durch Einathmung des Erregers. Die Haltbarkeit des Maserngiftes ist keine so grosse, wie die des Pocken- oder Scharlachvirus. Im trockenen Zustande soll das Maserngift etwa 6 Wochen sich am Leben erhalten. Durch Kleidungsstücke, Wäsche etc. werden die Masern nur selten und nicht auf grosse Strecken hin verschleppt. Die Ansteckungsfähigkeit der Masern besteht bereits während der letzten der 8—10 Tage dauernden Incubationsperiode und im Eruptionsstadium. Ist das Exanthem ganz zum Vorschein gekommen, so erlischt die Ansteckungsfähigkeit bald.

Auch dei den Masern sind eine ganze Reihe Bakterien gefunden worden, vor allem wieder Kokken, die auch im Blut nachgewiesen wurden. Keiner dieser Befunde hat Anspruch auf Beachtung, es handelt sich bei allen um accidentelle oder secundäre Infectionen oder um Verunreinigungen.

Die Immunität, die das Ueberstehen der Masern schafft, ist eine ziemlich feste und dauernde. Es sind in der Literatur nur 36 zweimalige und eine einzige dreimalige Erkrankung berichtet.

Scharlach. Das Gift des Scharlach ist viel resistenter, als das der Masern. Es haftet den Kleidern und den Räumen der Kranken Monate lang an; auch gegen Temperatureinflüsse scheint es eine ziemlich grosse Widerstandsfähigkeit zu besitzen. Die Ansteckung mit Scharlach erfolgt nach klinischer Erfahrung zumeist wieder durch directe Berührung des Kranken oder seiner Sachen, aber auch durch Athmen in mit Scharlachgift durchseuchten Räumen. Die Incubation ist von wechselnder Dauer (2—24 Tage); schon gegen das Ende dieser ist nach Gerhardt der Scharlach ansteckungsfähig und er bleibt es bis zum Aufhören der Desquamation und noch Wochen nachher. Worin der Ansteckungsstoff enthalten, ob in den Secreten, im Blute oder den Hautschuppen, ist zweifelhaft. Einige Autoren behaupten, Scharlach überimpft zu haben, anderen ist die experimentelle Erzeugung des Scharlach durch Uebertragung von Blut, Schuppen etc. nicht geglückt. Es spricht manches im klinischen Bilde des Scharlachs, so vor allem die Nephritis, dafür, dass derselbe eine toxische Infectionskrankheit sei, dass der Erreger selbst sich nicht in die Organe hinein verbreitet. Die Beziehungen der Scarlatina zu der Diphtherie sind bekannt; es kommt beim Scharlach echte Diphtherie mit Diphtheriebacillen in den Membranen vor. Häufiger allerdings ist die Scharlachangina eine Streptokokkenangina; überhaupt hat der Scharlach die Neigung, mit Streptokokken sich zu compliciren und

die nicht selten secundär eintretenden eitrigen Processe sind auf Rechnung dieser zu setzen.

Die Empfänglichkeit des Menschen für den Scharlach ist am grössten zwischen dem 3. und 8. Jahre, doch nicht so gross wie für die Masern. Nach dem 10. Jahre wird die Krankheit seltener, noch seltener ist sie im 1. Lebensjahre.

Wie die Masern ist auch der Scharlach im Winter häufiger, als im Sommer. Auch gewisse locale Einflüsse auf die Verbreitung des Scharlach sind nicht ganz von der Hand zu weisen; trotzdem die Krankheit im grossen und ganzen überall in gleichmässiger Vertheilung endemisch ist, kommen doch auffällige Schwankungen vor; so blieben einzelne Städte 30 und selbst 50 Jahre scharlachfrei, obgleich sie mit anderen, inficirten Städten in regem Verkehr standen.

Die Immunität nach Ueberstehen des Scharlach ist eine sehr feste und dauernde. Man kennt in der Literatur im Ganzen nur 29 Zweiterkrankungen und 4 Dritterkrankungen.

Die vielen Bakterienbefunde beim Scharlach, Mikrokokken und Bacillen, bedürfen keiner besonderen Erwähnung. Am häufigsten wurden Streptokokken gefunden, die, ähnlich wie bei der Diphtherie, eine häufige, vielleicht regelmässige Complication des Scarlatinavirus darzustellen scheinen.

Keuchhusten (Pertussis).

Der Keuchhusten steht in seiner Contagiosität den Masern nahe; unsere Kenntnisse von dem Virus desselben sind noch sehr dürftig. Das Contagium haftet dem Athem, vor allem dem Auswurf der keuchhustenkranken Kinder an. Mit dem letzteren soll es auf der Wäsche und auch durch

Gesunde verschleppt werden können. Die Infection dürfte stets durch die Athemwege erfolgen. Am empfänglichsten für den Keuchhusten sind Kinder von 1—5 Jahren, nach dem 10. Lebensjahre ist die Erkrankung seltener, doch kommt sie auch bei Erwachsenen und nicht gerade selten im 1. Lebensjahre vor. Keuchhusten ist wiederholt bei Neugeborenen beobachtet worden, deren Mütter gegen Ende der Gravidität an Keuchhusten litten. Die Erkrankung ist im Frühling und Herbst besonders häufig; sie befällt den Menschen in der Regel nur einmal. Es sind eine grosse Reihe von Bakterien aus dem Auswurf Keuchhustenkranker gezüchtet worden, auch thierische Parasiten sind in demselben gesehen worden; der Nachweis einer ätiologischen Bedeutung steht für alle diese noch aus.

Gelenkrheumatismus.

Trotzdem die Erreger des Gelenkrheumatismus gänzlich unbekannt sind, besteht doch kein Zweifel, dass diese Krankheit zu den infectiösen gehärt. Der fieberhafte Verlauf mit den Allgemeinerscheinungen, die häufig complicirenden Entzündungen der serösen Häute und des Endocards, die secundäre Nephritis sprechen eclatant für die infectiöse Natur der Polyarthritis. Die Krankheit ist bekanntlich in ausgesprochenem Maasse von Witterungseinflüssen abhängig; indessen ist auch für die Aetiologie anderer Infectionskrankheiten die Nothwendigkeit bestimmter, die Disposition steigernder Momente erwiesen. Contagiös ist der acute Gelenkrheumatismus niemals. Die Polyarthritis rheumatica gehört zu denjenigen Infectionen, nach deren Ablauf eine Immunität, wenn überhaupt, so jedenfalls nur ganz kurze Zeit besteht, um bald darauf erhöhter Disposition Platz zu machen. Sehr häufig erkrankt dieselbe Person an wiederholten Attaken

dieser Krankheit. Ob alle Fälle, die wir klinisch unter dem Namen des acuten Gelenkrheumatismus zusammenfassen, ätiologisch zusammengehören, muss zweifelhaft bleiben. Die Thatsache, dass $^1/_4$ der Fälle gegen die bekannten Specifica (Salicylsäure, Antipyrin) refractär sind, scheint für eine ätiologische Vielheit zu sprechen. Zu beachten ist jedenfalls, dass das klinische Bild der Polyarthritis auch durch die Erreger anderer Krankheiten (Tripper, Scharlach) verursacht werden kann.

Recurrens (Rückfallsfieber.)

Die Ursache des Rückfallsfiebers wurde 1873 von Obermeier, dem früh verstorbenen Assistenten Rudolf Virchow's, in einem besonderen Schraubenbakterium gefunden, das er als Recurrensspirochaete bezeichnete. Obermeier's Entdeckung war darum von so weittragender Bedeutung, weil hier zum ersten Male ein der Klasse der Bakterien angehöriger Organismus als der Erreger einer menschlichen Infectionskrankheit erkannt war.

Die **Recurrensspirillen** (Spirillum Obermeieri) sind zierliche wellige Fäden mit zahlreichen (10—20) Windungen, in ihrer Länge wechselnd (16—40 μ), an den Enden deutlich zugespitzt. Sie sind den Choleraspirillen in Form und Grösse sehr ähnlich, sind aber nur $^1/_2$—$^1/_4$ so dick wie diese, und kommen nie in Kommaform oder in S-förmigen Schraubenabschnitten, sondern stets nur in der vollen Schraubengestalt zur Beobachtung; eine Differenzirung der Schraubenfäden in einzelne Glieder lässt sich nicht erkennen. Die Recurrensspirillen tragen Geisseln und sind lebhaft beweglich; sie gleiten in raschen Drehungen bald nach der einen, bald nach der andern Seite hin durch das Gesichtsfeld. Ueber ihre Fortpflanzung ist nichts sicheres bekannt; wahrscheinlich geschieht dieselbe auf dem Wege der Theilung. Sporenbildung ist nicht beobachtet,

Die künstliche Züchtung der Recurrensspirillen auf

Nährböden ist bisher nicht gelungen; die Spirillen müssen als strenge Parasiten angesehen werden, die nur im Thierkörper gedeihen können. In Blutegeln, die sich mit dem Blute Recurrenskranker vollgesaugt hatten und auf Eis aufbewahrt wurden, blieben die Spirillen 10 Tage am Leben. Ueber ihre Temperaturverhältnisse ist wenig bekannt. Die Spirillen bleiben im Recurrensblut, das in Glasröhrchen eingeschlossen ist, bei 16—22° bis 14 Tage lang am Leben, bei 37° etwa 20 Stunden, bei 39,5—41,7° nur 4—12 Stunden und bei 42,5° kaum 3 Stunden (Heydenreich). Aus diesen Beobachtungen aber dürfen, da das dem Körper entnommene Blut kein günstiger Nährboden mehr für die Spirillen ist, für die im lebenden Blute wachsenden Bakterien Schlüsse nicht gezogen werden. Auch über das Sauerstoffbedürfniss der Recurrensspirillen ist nichts sicheres festgestellt.

Die Färbung der Recurrensspirillen geschieht leicht mit wässrigen Anilinfarben; saure Farblösungen nehmen die Spirillen nicht an. Sehr zweckmässig für die Darstellung der Recurrensspirillen im Blutpräparate ist die Günther'sche Methode, das getrocknete und durch Erhitzung fixirte Deckgläschenpräparat vor der Färbung in Gentianaviolett oder Fuchsin zur Extraction des Hämoglobins aus den Blutscheiben auf 10 Secunden in 5procentige Essigsäure zu bringen. Gegen die Einwirkung verdünnter Kalilauge oder concentrirter Essigsäure sind die Recurrensspirillen nicht so resistent, wie alle anderen Bakterien: sie gleichen in ihren Reactionen mehr den protoplasmatischen, als den Kernsubstanzen. Gram'sche Färbung negativ.

Vorkommen der Recurrensspirillen. Die Spirillen finden sich, und zwar in wechselnder Menge, nur im Blute der Fieberkranken, in dem sie einige Zeit vor dem Fieberausbruch erscheinen und während der Fieberdauer erheblich sich vermehren, um dann — wieder einige Zeit vor dem kritischen Abfall des Fiebers — aus demselben bis zum Auftreten des nächsten Fieberanfalls zu verschwinden. Während der fieberfreien Periode wurden die Spirillen im Blute nur in einem Falle von Naunyn gesehen. In den Secreten und Excreten Recurrenskranker sind die Spirillen gewöhnlich nicht anzutreffen, ebensowenig ausserhalb des Körpers; nur im Harn bei Recurrensnephritis wurden sie einmal nachgewiesen. Die Recurrensspirillen sind danach strengste Blutparasiten.

Uebertragung des Recurrens. Mit spirillenhaltigem Blut ist das Rückfallsfieber wiederholt auf gesunde Menschen und mit vollem Erfolg auch auf Affen übertragen worden (Koch, Carter u. A.). Die Spirillen sind danach mit Sicherheit als die Erreger des Recurrensfiebers anzusehen. Wie sie die Krankheit aber erzeugen, ob das Fieber der Effect eines von ihnen producirten Giftes ist, darüber lässt sich bisher nichts aussagen. Ebensowenig ist bekannt, auf welchem Wege die natürliche Uebertragung der Krankheit vor sich geht. Die Krankheit ist contagiös; da die Spirillen jedoch ausserhalb des Körpers, im Wasser, auf Nahrungsmitteln, in der Luft, ihre Lebensfähigkeit alsbald verlieren, dürften die gewöhnlichen Infectionsmodi durch die Athmung oder durch den Digestionstractus kaum eine Rolle spielen. Die Krankheit kann vielmehr, da die Spirillen das Blut anscheinend nicht verlassen, nur mit diesem übertragen werden. Klebs weist auf die Möglichkeit einer Uebertragung durch „blutsaugende Hautparasiten" hin; sichergestellt ist aber auch diese nicht. Eine intrauterine Uebertragung der Spirillen auf den Fötus ist beobachtet worden.

Die Heilung des Recurrens, der bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle in Genesung ausgeht, ist in ihrem Wesen noch nicht erklärt. Nach Heydenreich gehen die Spirillen durch die hohe Temperatur des Kranken im Fieberanfall zu Grunde; seine Versuche liefern aber hierfür, wie oben dargelegt, keinen ausreichenden Beweis. Nach Metschnikoff sammeln sich die Spirillen während der vorkritischen Temperatursteigerung in der Milz an und gehen dort durch Phagocytose zu Grunde. Baumgarten sieht hierin keinen Heilungsvorgang; die Spirillen werden zwar in die Milz — und ebenso in die Leber und das Knochenmark — abgelagert und sie verfallen dort dem Untergang und zwar zum Theil durch Einschluss in Leucocyten, zum Theil auch ohne diese; allein dies geschieht nur darum, weil sie ihre Proliferation bereits eingestellt haben, weil sie in ihrer Lebenskraft

abgeschwächt, dem Absterben nahe oder bereits abgestorben sind. Die Ursache ihrer Abschwächung sieht Baumgarten dann in einer spontanen Erschöpfung der Proliferationskraft der inficirenden Mikroben, denen nach „immanenten Lebensgesetzen nur kurze Lebensdauer" zukommt. Die weiteren Fiebercyclen erklärt Baumgarten aus neuen Generationsreihen, die aus einigen dem Untergang nicht anheimgefallenen Spirillenindividuen sich heranbilden; die schliessliche Heilung könnte mit einem Unempfänglichwerden der Blutmasse zusammenhängen.

Vierter Theil.

I. Mycosen (Infectionen mit Faden- und Sprosspilzen).

Eine ungleich geringere Rolle, als die Bakterien (**Spaltpilze**), spielen in der Aetiologie der Krankheiten die **Fadenpilze** (**Schimmelpilze**) und die **Sprosspilze**. Die durch sie erzeugten Krankheiten werden als Mycosen bezeichnet.

Morphologie und Biologie der Faden- und Sprosspilze.

Die **Fadenpilze** sind **chlorophyllfreie** fadenförmige Zellen, die fortschreitendes Spitzenwachsthum zeigen und einfach oder verzweigt, meist im Innern durch Scheidewände gegliedert, sich zu einem Lager, bisweilen zu einem dichten **Filz** eng verschlungener **Fäden** (**Hyphen**) vereinigen; man nennt diesen sogenannten **vegetativen Theil** des Pilzes **Thallus** (**Pilzrasen**) oder **Mycelium**. Von diesem unterschieden ist der **fructificirende Theil**, die **Fruchtträger**, welche aus dem Mycel sich erheben und die **Früchte** (**Sporen** oder **Conidien**) tragen. Die Sporen wachsen wieder zu Fäden aus; die Vergrösserung geschieht stets durch das fortschreitende **Spitzenwachsthum der Fäden**, welche **neue Sporen** ansetzen. Der Bau des fruchttragen-

den Apparates ist bei einzelnen Fadenpilzen ein so eigenthümlicher, dass dieses äussere Merkmal die Grundlage zu ihrer Eintheilung gegeben hat. Von den zahlreichen, auf viele Tausende sich belaufenden Species der Fadenpilze sind für die Pathologie nur die folgenden von Interesse.

1. Die Aspergilleen (Kolbenschimmel). Die Fruchthyphen zeigen keine Theilung, sie schwellen am Ende keulenförmig auf; die kolbenförmige Endanschwellung ist dicht besetzt mit radiär angeordneten flaschenförmigen kurzen Gebilden, den Zwischenfruchtträgern (Sterigmen), auf welchen die hintereinander liegenden Sporen sitzen.

2. Die Penicillien (Pinselschimmel). Die Fruchtträger, die sich meist senkrecht aus dem Mycel erheben, gehen durch mehrfache gablige Theilung in ihrem oberen Drittel in dichte Büschel pinselförmig verzweigter, feiner Ausläufer (Basidien) auseinander, auf deren Enden in langen Reihen in Form von Kügelchen die Conidien aufsitzen.

3. Die Mucorineen (Kopfschimmel). Die meist ungegliederten und nicht getheilten Fruchtträger, die senkrecht von dem Mycel entspringen, tragen an ihrem Ende eine grosse kuglige Sporenmutterzelle (Sporangium), die durch eine nach oben stark convexe Scheidewand (Columella) von der Fruchthyphe abgetrennt ist. Das Sporangium enthält in seinem Innern, durch Scheidewände von einander getrennt, die cylindrisch-ovalen, grossen Sporen.

4. Die Streptotricheen bilden gewissermaassen den Uebergang zwischen den Fadenpilzen und den Bakterien. Sie sind zusammengesetzt aus langen cylindrischen, durch Sprossung sich verästelnden Fäden, aus denen schliesslich ein richtiges Mycel hervorgeht. Bei vielen von ihnen entwickeln sich Lufthyphen, die ohne besondere Fruchtköpfe einfach Sporen abgliedern (Segmentation). Mit den Dauerformen der Bakterien dürfen diese Streptothrixsporen nicht auf eine Stufe gestellt werden. In älteren Culturen zerfallen die Streptothrixfäden in bakterienähnliche Zerfallsproducte, die Stäbchen, Kokken und Spirillen gleichen (Fragmentation).

Ueberträgt man diese Gebilde auf frisches Nährmaterial, so entstehen sofort wieder echte Fadengeflechte. Bei Besprechung der Actinomycose werden wir auf die Eigenthümlichkeiten der Streptotricheen des Näheren einzugehen haben.

5. Die Oidien (Gliederschimmel) sind ebenfalls einfach gestaltet; auch sie haben keine besonderen Fruchtköpfe, sondern schnüren direct von den aus dem Mycel emporwachsenden Fruchtträgern die Sporen ab. Ihr häufigster Vertreter ist das Oidium lactis, der weisse Milchschimmel, der auf der sauren Milch vegetirt. Die Oidien bilden einen Uebergang zu den sog. Sprosspilzen.

Die **Spross- oder Hefepilze** sind chlorophyllfreie Zellen von rundlicher oder ovaler Gestalt und vermehren sich durch Sprossung, d. h. aus der Mutterzelle wächst an der Peripherie eine kleine rundliche, knospenartige Ausstülpung hervor, die allmälig sich vergrössernd die Gestalt der Mutterzelle annimmt und dann von dieser sich abschnürt. An der neugebildeten Zelle geht der gleiche Vorgang vor sich. Bleiben die verschiedenen Zellgenerationen aneinander haften, so entstehen die langen Reihen der Hefezellen, die sog. Sprossverbände. Unter besonderen Ernährungsbedingungen, z. B. auf alkalischen und zuckerarmen festen Nährböden bilden die Sprosspilze auch echte Mycelfäden (s. Soor S. 357). Die bekanntesten Sprosspilze sind die Hefe (Saccharomyces cerevisiae) und der Pilz der Wein-Kahmhaut (Mycoderma vini).

Die Faden- und Sprosspilze gedeihen bei Zimmertemperatur; sie bedürfen zu ihrer Ernährung stets vorgebildeter organischer Substanzen, des Wassers, ferner meistens des Sauerstoffes; ein Theil der Fadenpilze kann auch anaerob fortkommen. Bevorzugt werden saure Nährböden, doch wachsen die Faden- und Sprosspilze auch auf alkalischen. Sie finden sich überall in der Natur, sind stets zahlreich in der Luft und auf den Nahrungsmitteln vorhanden. Sie vermögen Gährungen (u. z. besonders, doch nicht

ausschliesslich, die Sprosspilze) und Verwesung hervorzurufen; die Fäulniss, die gewöhnlich bakteriellen Ursprungs ist, hindert die Faden- und Sprosspilze im Allgemeinen am Fortkommen.

Die mikroskopische Untersuchung der Faden- und Sprosspilze geht im Ganzen und Grossen wie die der Bakterien vor sich. Die Fadenpilze färben sich, mit Ausnahme der Streptotricheen, die sich in tinctorieller Hinsicht genau wie die Bakterien verhalten, im Allgemeinen nicht besonders gut, lassen sich aber doch mit Löffler'schem Methylenblau zur Darstellung bringen. Meist ist es zweckmässiger, diese Pilze in ungefärbtem Zustande zu betrachten. Die Fadenpilze nehmen kein Wasser an, deswegen legt man sie gewöhnlich in Glycerin ein. Rathsam ist, die Herstellung der Zerzupfungspräparate aus den Pilzvegetationen in 50proc. Alkohol, der ein paar Tropfen Ammoniak enthält, vorzunehmen, um die störenden Luftblasen zu vermeiden. Oder aber man macht die Zupfpräparate in der Unna'schen Lösung: Gelatine 1,0. Spiritus, Liq. ammon. caustic. aa 25,0. Glycerin 15,0. Wasser 35,0. Sehr brauchbar ist folgende Vorschrift von Unna: Die Deckgläschen kommen 1 Minute in 5proc. Kalilauge, dann nach Abspülung in Wasser 5 Minuten in 5proc. Essigsäure und werden zuletzt mit einer stark wirkenden Anilinfarbe (z. B. Gentianaviolett), eventuell unter Erhitzen behandelt. Hefe färbt man am zweckmässigsten mit verdünnter wässriger Vesuvinlösung, da die übrigen Anilinfarben leicht eine Ueberfärbung veranlassen.

Die Züchtung der Schimmel- und Sprosspilze wird ganz in der für Bakterien giltigen Weise vorgenommen. Die Isolirung geschieht durch das Plattenverfahren, am besten mit saurer Gelatine oder Agar (die Gelatine resp. das Agar werden statt in alkalischer Bouillon, in sauren Fruchtdecocten, Bierwürze oder Kartoffelwasser gelöst. s. S. 74). Sehr geeignet zur Weiterzüchtung ist der Brodbrei (s. S. 79).

Thierpathogene Eigenschaften der Faden- und Sprosspilze.

Während die Mehrzahl der Faden- und Sprosspilze nur auf todtem organischen Material vegetiren kann, vermögen einige wenige Arten im thierischen Körper fortzukommen und dabei Krankheiten zu erzeugen. Gesondert zu betrachten sind die Streptotricheen, die wir bei ihrem Hauptrepräsentanten, dem Streptothrix actinomyces (S. 364) eingehend behandeln werden. Die bekanntesten unter den anderen pathogenen Fadenpilzen sind der Aspergillus fumigatus und flavescens und der Mucor corymbifer und rhizopodiformis. Injicirt man eine Aufschwemmung dieser in Bouillon in die Ohrvene eines Kaninchens, so geht das Thier nach 2—3 Tagen an einer allgemeinen Schimmelmycose zu Grunde; es finden sich in allen Organen, am reichlichsten in den Nieren und in der Leber, weisslich-graue kleine Knötchen, die mikroskopisch betrachtet aus einem dichten Flechtwerk von Mycelfäden bestehen; niemals enthalten diese Pilzvegetationen Fruchtträger oder Conidien. Genaue Untersuchungen haben erwiesen, dass es sich hierbei um ein Auskeimen der injicirten Sporen handelt, dass aber niemals Fruchtbildung im thierischen Organismus stattfindet. Mit seinem Mangel an freiem O und seiner alkalischen Reaction bietet der Organismus keinen geeigneten Nährboden für die meisten Schimmelpilze dar. Die überwiegende Mehrzahl derselben geht bei der Einführung in den Körper, durch die Athmung oder auf anderem Wege, zu Grunde. Und die wenigen Arten, die überhaupt leben bleiben, erweisen sich nur dadurch pathogen, dass sie auskeimen und mechanisch als Fremdkörper durch Reizung, durch Verlegung von Gefässen etc. Störungen herbeiführen; zur Fructification, zu einer wirklichen Vermehrung gelangen auch sie nicht. Von einer chemischen Wirkung der Schimmel-

oder Sprosspilze im Körper ist ebenfalls nichts bekannt. In gewissem Sinne sind die Schimmelmycosen danach keine echten Infectionskrankheiten, da ihnen das Moment der Vermehrung des Infectionserregers und das der Intoxication abgeht. Der Erfolg der Impfung mit den pathogenen Schimmelpilzen hängt darum auch von der Menge der injicirten Sporen ab; die Zahl der Erkrankungsherde entspricht genau der Masse der eingeführten Sporen und allein an der Masse der Krankheitsherde gehen die Thiere zu Grunde. Die pathogenen Schimmelpilzarten sind übrigens von Hause aus pathogen, ebenso wie die nicht-pathogenen immer nicht-pathogen sind. Eine Anzüchtung der Pathogenität oder ein Verlust derselben ist nicht möglich. Die pathogenen Arten sind nicht für alle Thiere gleichmässig pathogen; so ist der Mucor corymbifer, welcher Kaninchen tödtet, für Hunde unschädlich.

Die pathogenen Schimmelarten sind in der Natur recht verbreitet. Man braucht z. B. nur einen unsterilisirten Brodbrei im geschlossenen Kölbchen 1—2 Tage einer Temperatur von 30—40° auszusetzen, um ihn mit einer dunkelgrünen Pilzdecke sich überziehen zu sehen, die aus Aspergillus fumigatus besteht; die Cultur ist gewöhnlich rein, da bei 30—40° der Aspergillus alle anderen Schimmelpilze überwuchert; finden sich neben ihm aber noch andere Pilze, so kann man eine Reincultur leicht erzielen, indem man die Pilzmasse einem Thier injicirt. Der Thierkörper sondert pathogene und nicht-pathogene Pilze sofort, indem die letzteren in ihm mit Sicherheit untergehen.

Trotz dieser Verbreitung der pathogenen Pilze sind die Mycosen im Thierreich nicht eben häufig; sie kommen relativ selten spontan vor. Nur in der Lunge von Vögeln werden tödtliche Aspergillus- und Mucor-Mycosen ziemlich häufig beobachtet, so dass für dieses besondere Gewebe eine gewisse Empfänglichkeit angenommen werden muss, die dem Thierkörper sonst allgemein entschieden fehlt.

Von pathogenen Hefen sind bisher nur wenige bekannt; sie erzeugen bei Versuchsthieren locale Eiterungen, tumorartige Anschwellungen, bisweilen septische Erscheinungen.

Krankheiten des Menschen durch Faden- oder Sprosspilze.

Dermatomycosen (Parasitäre Hautkrankheiten).

Favus. Die Ursache des Erbgrinds erkannte Schönlein 1839 in einem Fadenpilz, der ihm zu Ehren den Namen Achorion Schönleinii trägt und der überhaupt der erste von allen organisirten Krankheitserregern war, welcher zur Entdeckung gelangte. Charakteristisch für den Favus ist das Favusscutulum. Dasselbe zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung zu oberst eine Schicht von verhornten Epithelzellen, darunter eine Masse von Pilzelementen und zwar concentrisch angeordnete Mycelfäden, die gegen die Mitte des Favuskörpers hin Conidien abschnüren; das Centrum besteht nur aus Conidien; daneben finden sich stets Bacillen und Kokken. Betrachtet man ein Bröckelchen dieses Scutulum in Wasser oder Glycerin, so erkennt man die Mycelien als vielfach septirte oder gegliederte, verzweigte Fäden von verschiedener Dicke; die Conidien sind von wechselnder Form und Grösse, rundlich, oval, eckig, theils mit einem gelblichen Kern versehen, theils ohne solchen mit körnigem getrübten Inhalt. Dieser Pilz, der seiner Form nach zu der Oidiumgruppe gehört, ist die Ursache des Favus. Er findet sich sowohl beim Favus der behaarten Kopfhaut und der nicht behaarten Körperstellen, als auch beim Favus der Nägel. Er ist in Reincultur gezüchtet und mit den Reinculturen ist bei Thieren und beim Menschen Favus erzeugt worden. Erwähnt sei, dass Quincke 3 verschiedene Favuspilze züchtete; neuere Untersuchungen haben es aber ziemlich sicher gestellt, dass in allen Formen des Favus stets nur eine Pilzart

vorkommt, die jedoch mit den Erregern der anderen parasitären Hauterkrankungen nicht identisch ist. Der Favuspilz kommt auf allen Nährböden, sowohl bei Brut- wie bei Zimmertemperatur fort, er wächst mit Vorliebe etwas unter der Oberfläche, während nur wenige Lufthyphen gebildet werden. Die anfangs weissen Culturen werden später gelb, von ihrer Peripherie dringen strahlige Fortsätze in die Tiefe des Nährbodens ein. Mikroskopisch ergiebt sich ein Mycel verzweigter Hyphen: einzelne der letzteren schwellen an ihrem freiem Ende rollenförmig an, andere bilden seitliche Knospen, die sogen. gelben Körperchen von Kral, welche platzen und ihren Inhalt als freies Körperchen austreten lassen. An diesen Stellen bilden sich die tiefen Ausläufer aus. Die Fäden selbst zerfallen schliesslich in ovale, zellenförmige Gebilde.

Culturelle Eigenschaften des Achorion. Gelatineplatte: Schneeweisse, sternförmige Colonien mit unregelmässig verdicktem Centrum. Rasche Verflüssigung.

Gelatinestichcultur. Dicker faltiger Oberflächenbelag, der nach unten zu gelb gefärbt ist.

Agar. Massiger, weisser, gefalteter Ueberzug, dessen Unterfläche schwefelgelbe Farbe zeigt.

Auf Agar und Gelatine bleibt das Mycel steril. Auf Blutserum kommt es bei 30° zur Conidienbildung.

Der Favus kommt ausser beim Menschen auch beim Hunde, bei Katzen und Mäusen vor. Er wird auf den Menschen wohl meist vom Menschen, seltener durch Thiere übertragen. Im allgemeinen ist er wenig contagiös. Ob eine besondere Disposition der Haut zur Vegetation des Favuspilzes nöthig ist, gilt als zweifelhaft. Das jugendliche Alter scheint besonders für Favus disponirt.

Die Favus-Infection erfolgt wohl nur, wenn der Pilz auf eine macerirte Epidermisstelle oder in eine Haartasche gelangt; der Favusprocess spielt sich subepidermoidal ab: er dringt auch nicht in die Tiefe und der Favuspilz gelangt nur ganz ausnahmsweise bis in das Unterhautgewebe. In

seltenen Fällen ist Favus auf der Schleimhaut des Magens gesehen worden; es handelte sich dann wohl um ein Verschlucken des Favuspilzes; zur embolischen Verschleppung ist kaum je Gelegenheit gegeben.

Die Diagnose des Favus ist eine klinische und mikroskopische; die Cultur ist für dieselbe nicht erforderlich. Will man eine solche anlegen, dann verreibt man die Scutula in sterilem Mörser mit sterilisirter Kieselsäure und fertigt Platten an.

Herpes tonsurans. Die verschiedenen Formen des Herpes tonsurans auf der behaarten Kopfhaut und an unbehaarten Körperstellen sind ebenso wie die Sycosis parasitaria, das Eczema marginatum, die Onychomycosis trichophytina und einige andere Hautaffectionen durch die Anwesenheit des Trichophyton tonsurans (1845 von Gruby und Malmsten entdeckt) bedingt, das theils allein, theils in Mischinfection mit bakteriellen Entzündungserregern ihre Ursache bildet. Der Pilz zeigt vorwiegend langgestreckte, wenig verzweigte und gerade verlaufende Mycelien, deren Breite geringer und deren Gliederung verhältnissmässig viel kürzer ist, als die des Favuspilzes; die Conidien des Trichophyton sind denen des Achorion ähnlich, nur etwas kleiner und vor allem viel spärlicher, als bei diesem. Diese Pilzelemente finden sich zwischen den Epidermisschuppen, zwischen den Wurzelscheiden der Haare und in diesen selbst. In den weniger veränderten Haaren überwiegt das Mycel; wo die trichophytische Infiltration eine bedeutende ist, sind die Sporen reichlicher.

Das Trichophyton kann auf den Menschen vom Thier übertragen werden; es kommt bei Hunden, Katzen, Rindern und Pferden vor. Häufiger aber findet die Uebertragung von Mensch auf Mensch statt. Der Herpes tonsurans ist von allen Dermatomycosen die am meisten contagiöse. Die Disposition der Haut für die Trichophytonkrankheiten ist im Allgemeinen eine grössere, als die für Favus. Begünstigt wird die Infection durch alle für die Vegetation von Schimmelpilzen günstigen Verhältnisse, durch feuchte

Jahreszeit, Wohnen in dumpfigen Kellern u. dergl. m. Die Verschiedenheit des klinischen Bildes der durch Trichophyton erzeugten Krankheiten hängt einmal von der verschiedenen Reactionsfähigkeit der Haut und der verschiedenen Localisation der Pilze ab, dann aber auch von dem gleichzeitigen Mitwirken verschiedener bakterieller Entzündungserreger. Die gemeinsame Ursache aller Formen der Trichophytie ist jedoch experimentell ganz sicher gestellt: aus allen liess sich das Trichophyton züchten, und mit der Reincultur desselben liessen sich alle die verschiedenen Krankheitsformen wiedererzeugen.

Culturelle Eigenschaften des Trichophyton: Auch in der Cultur sieht das Trichophyton tonsurans dem Favuspilz sehr ähnlich; beide sind jedoch nicht vollständig gleich. Die Gelatineverflüssigung geht beim Trichophyton viel rascher vor sich, die Auflagerungen sind viel mächtiger, als beim Achorion. In der Tiefe wächst Trichophyton gleichfalls mit gelber Farbe.

Zum mikroskopischen Nachweis des Trichophyton werden die mit dem scharfen Löffel abgetragenen Epidermisschuppen oder die epilirten Haare mit Kalilauge behandelt, am besten nach vorheriger Entfettung durch Chloroform und Aether.

Pityriasis versicolor. Die Ursache der Pityriasis ist das Mikrosporon furfur, ein dem Favuspilz und dem Trichophyton ähnlicher, ebenfalls zu den Oidien gehöriger Pilz (1846 von Eichstedt zuerst beschrieben). Die Pilzmassen, die man in einer mit dem Nagel oder dem scharfen Löffel abgetragenen, mit etwas 6 proc. Kalilauge auf den Objectträger aufgebrachten Hornlamelle sofort erkennt, bestehen aus ungewöhnlich grossen und gleichmässigen Conidien, die zu je 30 und mehr regelmässig vertheilte Haufen bilden, und aus wenig verzweigten kurzen Mycelien, welche die Conidienhaufen untereinander verbinden.

Die Pityriasis ist ausserordentlich wenig contagiös; das Mikrosporon erfordert offenbar eine ganz besondere Disposition der Haut; sie findet sich oft bei Phthisikern. Die

experimentelle Uebertragung der Pityriasis ist mehrmals gelungen, dagegen die Cultur des Mikrosporon nicht.

Erythrasma, ein circumscriptes Erythem der Haut, ist durch das Mikrosporon minutissimum verursacht, dessen kleine, runde Sporen in den oberflächlichen Hornzellen liegen, während das aus zarten schmalen, gewundenen und verzweigten, z. Th. verfilzten, kurzgegliederten Fäden bestehende Mycel tiefer hinabreicht.

Psoriasis. Die Psoriasis wird von den Dermatologen nicht mehr zu den parasitären Krankheiten gezählt, ihr vermeintlicher Erreger, das Epidermidophython, ist als Kunstproduct erkannt worden (Ries).

Rachenmycosen.

Im Rachen kommen Mycosen in manchen Gegenden nicht eben selten zur Beobachtung. Die Pilzvegetationen sitzen in Gestalt kleiner, porzellanweisser Pfröpfe zumeist in den Lacunen oder Tonsillen; sie bestehen aber in der Regel nicht aus eigentlichen Schimmelpilzen, sondern häufiger aus den Fäden der Leptothrix buccalis (Mycosis pharyngis leptothricia), dessen botanische Stellung noch nicht ganz klar gestellt, der aber meist zu den pleomorphen Bakterien gerechnet wird. Miller unterscheidet eine Leptothrix buccalis innominata, maxima und gigantea. Leptothrix ist ein constanter Bewohner der Mundhöhle, man sieht ihre feinen, 0,5—0,8 μ breiten Fäden häufig bei der Sputumuntersuchung. Die geraden, welligen oder schraubigen Fäden der Leptothrix setzen sich aus stäbchen- oder schraubenförmigen Gliedern zusammen; die Fäden lassen oft eine Basis und eine Spitze unterscheiden; an ihren freien Enden gliedern sich kuglige Bildungen ab, die zum Theil als Arthrosporen aufgefasst werden. Das Bild dieses Pilzes ist also dem einfacher Schimmelarten überaus ähnlich. Nach einigen Autoren aber können diese abgeschnürten „Sporen“ sich direct durch Zweitheilung, wie echte Kokken, theilen; dann gehörte der Pilz zu den Bakterien und wäre den pleo-

morphen Arten derselben zuzuzählen. Leptothrix färbt sich mit Jodjodkaliumlösung gelb.

Für den Eintritt der Pilze in die Lacunen der Mandeln ist zahlreiche Gelegenheit gegeben, da Athemluft und Nahrungsmittel stets Pilze beherbergen. Im Mundsecret finden sich auch normaler Weise immer Leptothrix und Fadenpilze. Die Vegetation der Pilze im Rachen dringt nicht in die Tiefe und wirkt nicht destruirend. Häufig macht sie überhaupt keine subjectiven Symptome und gelangt nur zufällig zur Kenntniss; in anderen Fällen wirkt sie als mechanischer Reiz, es besteht ein Gefühl von Fremdkörpern, auch Zeichen leichter Entzündung. Die Pilze haften sehr fest, man kann sie mit Pinselungen u. dergl. kaum entfernen, sondern muss die Pfröpfe einzeln ausreissen oder mit dem Galvanokauter ausglühen.

Keratomycosen, Otomycosen.

Keratomycosen sind nach Verletzung der intacten Hornhaut mit unreinen Gegenständen (Mistgabeln etc.) beobachtet worden; ihre Ursache schien stets der Aspergillus fumigatus zu sein. Die mit dem Trauma eingeführten Sporen wachsen zu Fäden aus, deren schrankenloses Fortwachsen die Hornhaut zu zerstören vermag. Um die Pilzmasse herum findet sich ein Leucocytenwall. Eine Fructification kommt auch hier nicht zu Stande, ebensowenig ist eine Verschleppung der Keime und Metastasenbildung beobachtet.

Oto- oder Myringomycosen kommen ebenfalls vor und sind auch meist Aspergillusmycosen. Das Vorhandensein entzündlicher Zustände im Gehörgang begünstigt die Ansiedlung der Pilze; dieselben vegetiren aber nicht nur in den im äusseren Gehörgang angehäuften Secreten, sondern durchwachsen auch das lebende Trommelfell.

Pneumonomycosen.

Pneumonomycosen sind beim Menschen wiederholt beschrieben worden und zwar sowohl Aspergillus- wie

Mucormycosen. Man hat Schimmelvegetationen nicht selten in bronchopneumonischen Herden bei der Section angetroffen, hat aber auch intra vitam bereits Fadenpilze in dem Sputum, das sich dann manchmal durch einen vergohrenen Geruch auszeichnete, constatirt. Im Allgemeinen ist das Vorkommniss jedoch ein seltenes.

Gegenüber der Häufigkeit des Vorkommens auch pathogener Schimmelarten in der Luft, bei der vielfachen Gelegenheit, die also für das Eindringen von Pilzkeimen gerade in die Lungen gegeben ist, muss entschieden eine besonders geringe Disposition des menschlichen Lungengewebes für Schimmelpilze angenommen werden. Wir erwähnten, dass im Gegensatz hierzu die Vogellunge ein geeigneter Nährboden für Fadenpilzvegetationen ist und dass die Vögel nicht selten spontanen Mycosen erliegen.

Die menschliche Lungenmycose setzt im Allgemeinen eine primäre Erkrankung, eine hämorrhagische Infiltration, eine Nekrose etc. des Lungengewebes voraus. Nur in derartigen Erkrankungsherden wuchern in der Regel die Pilze. Auch dieser Mycose fehlt die Tendenz zur Weiterausbreitung und auch bei ihr bleiben die Zeichen allgemeiner Infection aus. Kommt die primäre Erkrankung zur Heilung, so wird das Gewebe auch mit den mycotischen Vegetationen unschwer fertig; die Pneumonomycose endigt oft in Heilung.

Viscerale Mycosen.

Schimmelpilzvegetationen in inneren Organen (Niere, Leber u. a.) sind nur ganz vereinzelt zur Beobachtung gelangt. Der Grund hierfür ist aus dem Thierexperiment leicht ersichtlich. Es fehlt die Gelegenheit zur Infection; nur durch das Blut könnten die Pilzkeime zu diesen Organen gelangen; aus den bestehenden Mycosen aber, aus dem Darm und wo sich sonst noch Schimmelpilze im Körper befinden, werden dieselben kaum jemals in die Blutbahn aufgenommen.

Soor.

Der Soor ist eine vorzugsweise die mit Pflasterepithel versehenen Schleimhäute befallende, durch die Einnistung und Wucherung des Soorpilzes hervorgerufene Krankheit localer Natur. Die Ansiedlung des Pilzes führt zur Bildung milchweisser Flecken von Hirsekorn- bis Linsengrösse; diese vergrössern sich allmälig peripherisch und fliessen, wenn man nicht therapeutisch einschreitet, schliesslich zu grossen Membranen zusammen.

Mikroskopische Untersuchung der Soorflecke. Die mikroskopische Untersuchung der weissen Tüpfelchen, die das erste Stadium der Sooreruption darstellen, zeigt neben Plattenepithelien, Schimmelpilzen und Bakterien verschiedener Art stets in grosser Menge die beiden Erscheinungsformen des Soorpilzes (Oidium albicans): die Mycelfäden und die Conidien. Erstere sind doppelt contourirte Fäden von verschiedener Dicke und Länge, mit queren Scheidewänden und Einkerbungen versehen, an denen sie oft seitliche Aeste von gleicher oder geringerer Dicke tragen. Die Conidien, welche aus den Mycelien, an deren Enden oder in der Nähe der Septa herauswachsen, sind mehr oder weniger kuglig, lösen sich leicht von den Mycelien ab und liegen bald vereinzelt, bald haufenweise zwischen ihnen.

Vorkommen des Soors. Der Soor kommt am häufigsten bei Neugeborenen vor, meist um die zweite Lebenswoche. Bei älteren Kindern und Erwachsenen findet sich der Soor nur, wenn längere Erkrankung zu einer allgemeinen Schwächung des Organismus geführt haben (Typhus, Phthise etc.). Bei den Neugeborenen dagegen setzt die Sooreruption keineswegs ein besonderes Darniederliegen der allgemeinen Gesundheit voraus; die kindliche Schleimhaut ist offenbar ganz besonders für die Soorvegetation disponirt; bei experimenteller Uebertragung von Soor haftete derselbe auch auf der ganz gesunden Schleimhaut gut genährter Kinder.

Vorzugsweiser Sitz der Soorkrankheit ist die Mundschleimhaut; Prädilectionsstellen sind hier wiederum die Zunge, die inneren Lippenflächen und die Innenfläche der Wangen. Dann finden sich Soorbeläge am Gaumen, im Schlunde und auch im oberen Theile des Oesophagus, an der vorderen und oberen Fläche des Kehldeckels, vereinzelt auf den wahren Stimmbändern. An allen diesen Stellen ist Plattenepithel vorhanden und man nahm an, dass der Soorpilz nur auf den mit Pflasterepithel bekleideten Schleimhäuten wuchern könne. Auch in der Vagina schwangerer Frauen, die ja in gleicher Weise ausgekleidet ist, trifft man den Soorpilz nicht selten an. Er kommt aber auch auf den mit anderem Epithel versehenen Schleimhäuten des Magens, der hinteren Fläche des Kehldeckels, der tieferen Luftwege, wenn auch hier überall nur sehr selten, vor. Wiederholt ist der Soorpilz in bronchopneumonischen Herden nachgewiesen worden, mehrfach auch auf den Brustdrüsen und Warzenhöfen Stillender, deren Kinder an Soor litten, einmal sogar in den encephalitischen Eiterherden eines Soorkindes.

Verlauf der Soorkrankheit. Die Soorpilze durchdringen die unverletzte Epitheloberfläche und entwickeln sich unterhalb der obersten Epithellagen innerhalb der tieferen Partien der Mucosa; selten nur dringen sie bis in die Submucosa vor. Die reichliche Pilzvegetation wölbt die obere Epithelschicht empor und bringt sie allmälig aus dem für ihre Ernährung nothwendigen Zusammenhang mit den unteren Schichten, so dass sie abstirbt und sich ablöst. Die Soormembran liegt dann frei zu Tage.

Die Soorwucherung setzt meist geringe locale Reizerscheinungen; die Schleimhaut erscheint an den Stellen der Soorflecke gewöhnlich etwas verändert; sie ist dunkelroth, leicht geschwollen, trocken und entschieden empfindlich bei der Berührung. Die Zeichen einer echten Entzündung aber finden sich mikroskopisch nicht vor. Es ist angenommen worden, dass der Soorpilz nur auf catarrhalisch entzündeter Schleimhaut Wurzel schlagen könne; dies scheint aber nicht

richtig zu sein, vielmehr dürften die geringen Reizerscheinungen die rein mechanische Folge der Pilzvegetation sein. Der Mundspeichel Soorkranker reagirt stets sauer. Von einer chemischen Wirkung des Soorpilzes, einer Giftproduction, findet sich nirgends eine Spur. Es fehlt das Fieber, überhaupt alle allgemeinen Erscheinungen. Die Symptome sind rein localer Natur. Gefährlich können die Pilzwucherungen nur werden, wenn sie durch besonders reichliche Entwicklung den Oesophagus oder den Larynx obturiren, ferner bei kleinen Kindern durch die Beeinträchtigung der Ernährung, da die Kinder im Munde empfindlich sind und nicht recht saugen wollen. Im Allgemeinen aber ist die Erkrankung eine durchaus gutartige; die Soorvegetationen haben keine besondere Tendenz zur Ausbreitung, nur ganz vereinzelt ist ein Hineinwuchern des Soorpilzes in das Innere von Blutgefässen und eine Verschleppung durch Embolie beobachtet worden. Durch Abreiben der Soorflecke mit in Boraxlösung (Natr. biborac. 2,0. Glycerin 4,0. Aq. dest. 34,0) getauchten weichen Läppchen sind die Eruptionen meist leicht zu entfernen.

Infectionsquelle des Soors. Der Soorpilz findet sich in der Luft der Wohnstuben, auf den Fäces von Säuglingen, auf den Gummisaugpfropfen, auf zucker- und stärkehaltigen Speisen etc. Mit allen diesen kann der Pilz in den Mund gelangen. Häufig findet man, wie bereits erwähnt, den Soorpilz im Vaginalschleim und man hat als Ursache des kindlichen Soors eine während des Geburtsactes stattfindende Uebertragung des Pilzes vom mütterlichen Genitalkanal aus annehmen zu können geglaubt. Der gewöhnliche Infectionsmodus aber ist dies sicherlich nicht, da die Incubationszeit des Soors nach dem Resultat zahlreicher Impfversuche nur 4—5 Tage dauert, die Soorkrankheit der Kinder meist aber erst in der zweiten Woche eintritt.

Cultur und botanische Stellung des Soorpilzes. Nach dem oben beschriebenen Bilde des Soorpilzes in der Soormembran hat derselbe grosse Aehnlichkeit mit den Oidium-

arten, die den Dermatomycosen zu Grunde liegen, und der Pilz hat darum auch den Namen Oidium albicans erhalten. Grawitz hat dann später durch die Cultur nachgewiesen, dass der Soorpilz kein Schimmelpilz, sondern vielmehr ein Sprosspilz ist. Wie durch zahlreiche spätere Untersuchungen bestätigt ist, wächst der Soorpilz auf sehr sauren und zuckerreichen Nährböden (Pflaumendecoctagar) in lebhaft sprossenden Hefezellverbänden; überträgt man diese auf das gewöhnliche Fleischpeptonagar, also einen alkalischen und zuckerarmen Nährboden, so entwickeln sich ausser den Sprosszellen deutliche Fäden. Auf den sauren Boden zurückgebracht, pflanzen diese sich wiederum fast ausschliesslich in Hefeconidien fort. Das Oidium albicans ist danach ein Sprosspilz, der unter bestimmten Ernährungsbedingungen Hyphen bildet. Andere Autoren halten jedoch daran fest, dass Soor zu den Schimmelpilzen gehört. Der Soorpilz verflüssigt Gelatine nicht. Auf der Gelatineplatte entstehen weisse Colonien, im Stich weisslich gelbe Körner, die strahlige Fortsätze in den Nährboden hineinsenden; auf Agar ein weissgelber, runzliger, auf Kartoffeln ein dicker, weisser Ueberzug, auf Brodbrei ein dünner weisser Belag. Temperaturoptimum 37°.

Dass dieser Pilz die wirkliche Ursache des Soors ist, hat das Experiment erwiesen; man vermochte mit den Sprossverbänden, wie mit den Fadenzellen Soor auf gesunden Schleimhäuten zu erzeugen. Die intravenöse Injection von Soorpilzaufschwemmungen tödtet Kaninchen in 24—48 Stunden; es findet sich dann eine allgemeine Mycose; in den Nieren, der Leber etc. trifft man überall die Fadennetze der Soorvegetationen (G. Klemperer). Diese pathogene Wirkung des Soors ist übrigens nicht constant.

Die Diagnose des Soors wird durch die mikroskopische Untersuchung der Sooreruption gestellt, die Züchtung des Pilzes ist nicht erforderlich.

———

Actinomycose.

Die **Actinomycose der Thiere** wurde 1877 von Bollinger als eine besondere Krankheit erkannt, in deren Producten stets eigenartige pflanzliche Gebilde (Actinomyces, Strahlenpilz) vorhanden seien.

Die Actinomyces-Krankheit ist dem Rind eigenthümlich, bei anderen Thieren (Schwein, Hund) wurde sie nur selten beobachtet. Der gewöhnliche Sitz der Erkrankung beim Rindvieh sind die Unter-, seltener die Oberkiefer oder auch die benachbarten Weichtheile, besonders die Zunge. Die Affection der Kiefer führt zur Bildung mehr oder weniger umfangreicher Geschwülste, die später nach aussen durch die Haut, seltener nach dem Maul durchbrechen und als weiche, ulcerirte Knollen zum Vorschein kommen. Auf dem Durchschnitt erscheint die Geschwulst blassgelblich; sie ist im allgemeinen weich, zeigt aber stellenweise noch besonders erweichte, gelbliche Stellen von verschiedener Grösse, aus denen man beim Ueberstreichen mit dem Messer eine eiterähnliche Substanz und zahlreiche gelbliche Körnchen von Sandkorngrösse erhält. Die Geschwulstmasse stellt, mikroskopisch untersucht, ein Granulationsgewebe dar; die gelbliche Färbung erklärt sich aus einer reichlichen Verfettung der zelligen Elemente. Das Wesentliche und eigentlich Charakteristische für die actinomycotische Natur der Neubildung sind die gelben Körner, die sich in derselben finden, die sog. Actinomyceskörnchen, auf deren Structur wir unten zurückkommen. Diese sind Pilzbildungen und stellen die Ursache der Erkrankung dar, was durch die erfolgreiche Uebertragung der Actinomycose durch solche Körnchen auf Kälber (Ponfick u. A.) sichergestellt ist.

Die Krankheit der Thiere zeigt einmal den Charakter der entzündlichen Neubildung, die sich um die Pilzwucherungen als Fremdkörper geltend macht; daneben aber besteht eine erhebliche destructive Tendenz; die sich vermehrenden Pilze verdrängen und zerstören in ihrem Wachsthum alle entgegenstehenden Gewebe.

Die Infection beim Thiere findet meist wohl vom Maule aus beim Fressen statt; der Strahlenpilz soll im Futter, in den Getreidegrannen, die bei der Ansteckung eine grosse Rolle spielen, vorhanden sein. Infectionen durch die Hautoberfläche, durch die Lunge etc. sind möglich, kommen aber seltener vor; es ist ein Fall von Actinomycose am Euter eines Schweines, ein anderer von miliarer Lungen-Actinomycose beim Rinde beobachtet.

Die Actinomycose des Menschen. Einzelne Fälle von menschlicher Actinomycose wurden von B. v. Langenbeck (1845) und Lebert (1857) bereits beobachtet, doch ist dieselbe als selbständige Krankheit erst von J. Israel 1878 scharf erkannt und genau beschrieben worden.

Die Actinomycose des Menschen unterscheidet sich von der des Rindes durch ihre geringere Neigung zur Geschwulstbildung und durch ihre ausgesprochene Tendenz zu schleichender Ausbreitung in die weitere Umgebung, die schliesslich zur Erkrankung aller Organe führen kann. Die chronische Entzündung um die Pilzablagerungen ist dieselbe, wie beim Thier; das neugebildete Granulationsgewebe verfettet aber schneller und zerfällt oder vereitert, die Pilzwucherungen schreiten unter vielfacher Fistelbildung fort, unterminiren die Haut, durchsetzen die Muskulatur und dringen unaufhaltsam vor. So gelangen die Pilze vom Kiefer den Hals entlang in die Pleura und die Lungen, durch das Zwerchfell in die Bauchhöhle; selbst das Uebergreifen auf das Herz und das Gehirn ist beobachtet worden. Neben dem continuirlichen Fortkriechen der Erkrankung, welches gewöhnlich das Krankheitsbild beherrscht, kann auch die Verschleppung des Pilzes durch Embolien, in Folge von Hineinwuchern des Actinomyces in Gefässlumina, eine Rolle spielen.

Das Eigenthümliche und einzig Charakteristische aller actinomycotischen Localisationen ist auch beim Menschen das Vorhandensein der Actinomyceskörnchen. Diese Pilzkörner sind sandkorn- bis senfkorngrosse, rauhe, feste, bisweilen verkalkte Körper von gelber Farbe. Bei schwächerer Vergrösserung erscheinen sie unter dem Mikroskop als dunkle, feinkörnige Ballen von rundlicher oder unregelmässig höckriger Gestalt. Uebt man auf das Deckgläschen, unter dem die Körner liegen, einen leisen Druck aus, so zerfallen die Körner in eine Anzahl kleinerer Stücke. Unter diesen sind besonders charakteristisch gewisse strahlige Gebilde, sogen. Actinomycesdrusen, von denen der Pilz seinen Namen Strahlenpilz erhalten hat. Man erkennt diese erst mit stärkerer

Vergrösserung, am besten nach Färbung des Präparates. Von einem dichten Centrum strahlen nach allen Richtungen hin gleichmässig glänzende, vielfach verzweigte Fäden aus, die sich nach dem Rande zu verbreitern und mit kolbenartigen, keulenförmigen Anschwellungen endigen. Es entstehen so sternförmige Figuren, die man mit geschlossenen Krystalldrusen oder gefüllten Astern verglichen hat. Neben diesen aber finden sich stets einfachere, aus nur wenigen Fäden bestehende, strahlig-ästige Gebilde. Dieselben stellen makroskopisch graue schleimige, manchmal consistentere Körnchen dar; es sind dies Jugendformen, die besonders häufig in erweichten Heerden getroffen werden. Die Fäden lassen bisweilen Theilungen erkennen und erinnern an Bacillenfäden. Schliesslich finden sich auch Anhäufungen kugelförmiger Gebilde, die als Kokkenhaufen angesprochen wurden.

Zur Färbung eignet sich gut die Gram'sche Methode in der Günther'schen Modification (S. 97), ferner $^1/_2$stündige Erhitzung in Carbolfuchsinlösung.

Infectionspforte für den Actinomyces ist auch beim Menschen gewöhnlich der Anfang des Digestionstractus, am häufigsten wohl cariöse Zähne oder die Wundstelle nach Extraction von Zähnen. Auf diesen Ausgangspunkt weist das besonders häufige Auftreten der Erkrankung in der Umgebung der Kiefer und am Halse hin. Doch kann wohl auch jede andere Infectionspforte in Frage kommen. Beschrieben sind actinomycotische Perityphlitiden, von Chiari eine primäre actinomycotische Affection der Darmschleimhaut bei einem Geisteskranken u. ähnl. m. Sicherlich bedarf es zur Infection einer Verletzung der Haut oder der betreffenden Schleimhaut. Woher aber das inficirende Actinomycesmaterial stammt, ist nur in den seltensten Fällen nachweisbar. Das Kauen von Getreidegrannen wird oft als Ursache angeschuldigt. Vielfach nimmt man auch eine directe Uebertragung vom Rinde an, ohne dass diese jedoch bisher jemals sichergestellt ist; bei einer Reihe actinomycotischer

Patienten fehlt eine berufsmässige oder zufällige Berührung mit Rindvieh in der Anamnese vollständig.

Der Verlauf der Actinomycose ist ein sehr schleichender. Das Vordringen des chronisch-entzündlichen Processes, der mit der Vegetation des Pilzes einhergeht, ist nur durch die vollständige Entfernung dieses aufzuhalten. Die Erkrankung führt häufig zum Tode, indem lebenswichtige innere Organe (Niere, Lungen etc.) von der Pilzvegetation ergriffen werden. Oft treten secundär acute Entzündungen, Amyloiddegeneration u. a. m. hinzu. Secundäre Infection mit Eitererregern scheint besonders häufig zu sein; es dürften die ausgedehnten Phlegmonen, vor allem die Pyämie, welche die Krankheit oft complicirt, auf diese zurückzuführen sein; doch liegen hierüber eingehende Untersuchungen noch nicht vor.

Nicht studirt ist bisher die Frage, ob der Actinomyces Giftsubstanzen zu produciren vermag, ob er im Körper eine Intoxication herbeiführt oder ob seine Wirkung eine rein mechanische ist, d. h. ob er bloss durch das Durchwachsen der Organe diese in ihrer Function schädigt. Bemerkenswerth ist in dieser Hinsicht, dass manche schweren Fälle von Actinomycose ganz ohne Fieber verlaufen.

Die Reincultur des Actinomyces ist M. Wolff und J. Israel (1890) gelungen. Dieselben züchteten den Strahlenpilz anaerob sowohl auf Agar, wie in Hühnereiern. Auf der Agaroberfläche bilden sich bei 37° zahlreiche kleinste isolirte thautropfenartige Knötchen, deren erste Andeutung mit der Lupe bereits nach 2 Tagen zu erkennen ist, die aber deutlich erst vom 3.—5. Tage in Erscheinung treten. Dieselben ragen kuglig, bisweilen nicht ganz rund, über die Oberfläche hervor; sie wachsen sehr langsam, erreichen oft erst nach 8 Tagen Stecknadelkopfgrösse, über die sie gewöhnlich überhaupt nicht hinauskommen; dabei werden sie opak; meist confluiren sie nicht und bleiben Wochen und Monate isolirt. Entsteht nach der Impfung eine schleierartige Trübung der Agaroberfläche, so differenziren sich auch in dieser oft später noch die beschriebenen Knötchen. Bisweilen aber confluiren die Knötchen zu einem weisslichen Ueberzug. Die als Impfmaterial übertragenen Actinomyceskörnchen vergrössern sich, wenn sie nicht sorgfältig auf der Impffläche verrieben werden, in toto unter Bildung

eines weissen Hofes, in dem sich aber auch bisweilen noch eine Differenzirung in Knötchen erkennen lässt.

Neben diesen feinen Knötchen finden sich vereinzelt über linsengrosse weisse Knoten mit abgestumpft kegelförmigem, prominirendem Centrum, „die nach der Peripherie zu sich abdachen und sehr häufig in ganz regelmässigen Abständen mit rundlichen Ausbuchtungen versehen“ sind. Diese „Knoten in Rosettenform“, deren Peripherie übrigens nicht immer regelmässig, sondern bisweilen nur andeutungsweise ausgebuchtet, zerklüftet ist, sind auch durch ihr Hineinwachsen in die Substanz des Nährbodens charakterisirt; sie senden wurzelartige Fortsätze in das Agar hinein. Diese grossen Knoten sind nicht häufig, meist nur in wenigen Exemplaren auf der Cultur anzutreffen. Da sich neben ihnen öfters auch die erstbeschriebenen kleinsten Knötchen finden, da ferner auch mittlere Knötchen, Uebergangsformen, mit wurzelartigen Fortsätzen vorkommen, halten Wolff und Israel die charakteristischen grossen Knoten nur für „die höchste makroskopische Ausbildungsform der geimpften Actinomycespilze“.

In Stichculturen entwickelt sich, neben der Vergrösserung der eingetragenen Körnchen, in der ganzen Länge des Stiches eine zarte graue, schleierartige Trübung, die ebenfalls zahlreiche feine Knötchen enthält. An der Einstichstelle bilden sich bisweilen grössere flache weisse Plaques.

Die beschriebenen Culturen entwickeln sich in typischer Weise nur bei O-Abschluss; bei Anwesenheit von Sauerstoff ist das Wachsthum nur ein kümmerliches. Stets ist Brüttemperatur zur Züchtung erforderlich, bei 16—20° gehen die Culturen nicht an; deshalb bleibt auch auf der Gelatine das Wachsthum stets aus.

In Bouillon ist das Wachsthum ein sehr spärliches; es bilden sich nach 3—5 Tagen weisse Schüppchen und Pünktchen; die Bouillon selbst bleibt — ebenso wie das Condensationswasser der Agarculturen — klar.

Cultur in Eiern. Der Actinomyces gedeiht gut in Tauben- und Hühnereiern und zwar sowohl in rohen, als in 3—4 Minuten lang gekochten. Man reinigt die Schale des Eies sorgfältig mit Sublimat und sterilem Wasser, bohrt den einen Pol mit geglühter Nadel an und führt den Platindraht, der mit etwas Actinomycesmaterial beladen ist, tief in das Ei ein, in welchem man ihn mehrmals auf- und abbewegt. Die Oeffnung des geimpften Eies wird mit Lack verschlossen und das Ei dann, mit dem angebohrten Pol nach oben, in den Brütofen gestellt. Nach 9—28 Tagen untersucht, sind die Eier geruchlos, ohne Gasentwicklung, nicht verfärbt; man sieht in denselben und zwar in den rohen im Eiweiss und Eigelb, in gekochten an der Grenzschicht zwischen beiden, opake weisse Klümpchen und Pünktchen bis zu Stecknadelkopf-

grösse; oder aber es finden sich „Streifen und Züge einer trüben, Nasenschleim ähnlichen Masse" im flüssigen Eiweiss der ungekochten Eier; oder endlich es erfüllt eine schmierig körnige Masse den Impfkanal und die centrale Fläche des erstarrten Eiweisses.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Culturen fanden Wolff und Israel die Agarculturen zusammengesetzt aus kurzen Stäbchen, die meist gerade, öfter auch kommaartig oder noch stärker gebogen waren; die Länge und Breite derselben unterliegt Schwankungen, es finden sich neben plumpen und dicken auch sehr kurze schmächtige und längere dicke Stäbchen. Oft sind die Stäbchen am einen Ende kugelig oder olivenförmig angeschwollen. Neben den Stäbchen finden sich vereinzelt Fäden mit seltener gradlinigem, meist wellig gebogenem, oder auch spiraligem Verlauf. Während diese auf Agar aber selten sind, ist das Vorkommen „prachtvoller, langer Fadennetze" in der Eiercultur der gewöhnliche Befund. Auch die Fäden, deren Gewirr an der Peripherie öfters radiäre Anordnung zeigt, sind am Ende bisweilen knopfförmig angeschwollen. Die Fäden färben sich, ebenso wie die Kurzstäbchen, mitsammt den Endanschwellungen sowohl nach Gram, wie in Fuchsin. An gefärbten Fäden (1 Stunde in Carbolfuchsin gekocht) erkennt man bisweilen eine Segmentirung in längere und kürzere Stäbchen, bis zu kürzesten kokkenähnlichen, welche in unregelmässiger Reihenfolge angeordnet und durch ungefärbte Zwischenräume von verschiedener Breite getrennt sind. Neben den Fadennetzen finden sich auch in den Eiern die Stäbchen.

Schliesslich finden sich in den Agar- wie den Eierculturen auch mikrokokkenartige Gebilde, bald frei, bald in dichten Lagern: dieselben sind von verschiedener Grösse, theils kuglig, theils oval, theils mehr unregelmässig und eckig; sie färben sich intensiv in Gentianaviolett, auch nach Gram. Dieselben gleichen vollständig den Körnchen, in welche man die gefärbten Fäden oft sich differenziren sieht, und auch die Stäbchen lassen im gefärbten Zustande öfters eine derartige Körnung erkennen. Wolff und Israel halten diese „kokkenähnlichen Körperchen" wegen ihrer unregelmässigen Gestalt und ihrer leichten Färbbarkeit nicht für Sporen, sondern für zerfallene Fäden und Stäbchen. Sie stellen aber keinen abgestorbenen Detritus dar, denn bei ihrer Verimpfung auf frische Nährböden wachsen sie von Neuem zu Stäbchen und Fäden aus.

Experimentelle Erzeugung der Actinomycose mit der Reincultur. Die verschiedenen Culturen weisen danach dieselben Gebilde auf, wie die Actinomycesmassen im Krankheitsherde: Kokkenhaufen, Stäbchen und Fäden; nur die aus-

gebildeten Keulen fehlen. Die Cultur zeigt ferner, dass die Kokken, Stäbchen und Fäden verschiedene Entwicklungsphasen eines und desselben Organismus sind. Jede Form lässt sich weiter züchten in beliebig vielen Generationen, und dabei entstehen jedesmal die charakteristischen Merkmale. Der Actinomyces bleibt in der Cultur lange Zeit — bis 9 Monate — lebensfähig.

Dass trotz des Fehlens der typischen Keulen der beschriebene Pilz der echte Strahlenpilz ist, beweisen die erfolgreichen Uebertragungen der Cultur auf das Thier. Wolff und Israel inficirten 18 Kaninchen, 3 Meerschweinchen und 1 Hammel, theils mit Agarculturen, theils mit der Eiercultur intraperitoneal oder durch Injection der Pilzsuspension in die Leber. Alle Thiere zeigten nach 4—7 Wochen multiple Tumoren im Abdomen, die typische Actinomycesdrusen enthielten. Mit diesen Tumoren liess sich von neuem Impfactinomycose erzielen; ferner waren aus ihrem Inhalt leicht neue Culturen zu gewinnen, die alle Eigenschaften der Ausgangscultur, auch den Mangel der typischen Keulenformen, darboten. Damit ist die Beweiskette für die specifische ätiologische Bedeutung des von Wolff und Israel gezüchteten Actinomycespilzes geschlossen.

Der im Vorstehenden beschriebene anaerobe Actinomycespilz wurde von Wolff und Israel aus zwei Fällen von menschlicher Actinomycose gewonnen. Nach Kruse soll der Wolff-Israel'sche Actinomyces bisher von anderer Seite noch nicht gezüchtet worden sein. Wir müssen dem gegenüber hervorheben, dass es dem Einen von uns in 5 Fällen von menschlicher Actinomycose gelungen ist, dieselben Culturen mit genau denselben Merkmalen zu gewinnen.

Eine zweite Species des Actinomyces (aerober Actinomyces), die ganz verschieden von dem Wolff-Israel'schen Actinomyces ist, züchteten Boström, Affanassieff und andere. Diese zweite Art des Actinomyces wächst — ein gewichtiges differentialdiagnostisches Moment gegenüber der ersten — viel energischer aerob, als anaerob. Das Tem-

peraturoptimum liegt bei 37°, der Pilz gedeiht aber auch noch ganz gut bei gewöhnlicher Zimmertemperatur. Auf der Gelatine, besser allerdings auf den Agarplatten, kommt es zunächst zur Bildung feiner strahliger Colonien, welche verhältnissmässig rasch zu undurchsichtigen Knötchen auswachsen, deren Peripherie ein zartes Fadennetz zeigt. Im Agarstrich bildet sich in der Regel kein continuirlicher Belag, sondern eine Reihe mehr oder minder benachbarter Knötchen. Die letzteren zeigen auf Blutserum nicht selten eine ziegelrothe Farbe und bekommen einen weissen, flaumartigen Ueberzug, der aus Lufthyphen zusammengesetzt ist. Aus den letzteren entwickeln sich auf dem Wege der Segmentation Reihen kettenartig angeordneter, runder Gebilde, die sog. Actinomycessporen. Dieselben werden erst durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 75° vernichtet, während die Wuchsformen bereits bei 60° absterben. Bei längerem Verweilen im Brütofen bildet sich auf Blutserum schliesslich eine gefaltete zusammenhängende Haut, während der Nährboden erweicht wird. Auf Kartoffeln wächst der aerobe Actinomyces als ziegelrother Belag und zwar gleichfalls mit Lufthyphen. In Bouillon treten flottirende, z. Th. körnige, zu Boden sinkende Membranen auf; die überstehende Flüssigkeit bleibt klar. Die Milch wird allmälig peptonisirt.

Was das mikroskopische Verhalten anbetrifft, so gleichen die Körner und Drusen, die auch in den Krankheitsproducten, aus denen der aerobe Actinomyces gewonnen wurde, das charakteristische Merkmal darstellten, in allen Punkten den oben beschriebenen, so dass es genügt, auf diese zu verweisen. Bei den aus den Reinculturen angefertigten Präparaten dagegen zeigen sich sehr grosse Unterschiede. Man sieht lange Fäden mit rechtwinkligen Verzweigungen, die auf dem Wege der Sprossung entstanden sind. Endanschwellungen trifft man nur ganz selten in alten Colonien, die in der Tiefe der Nährmedien sich entwickelt haben. Eine Uebertragung des aeroben Strahlenpilzes auf Thiere ist noch nicht mit Sicherheit gelun-

gen, ein drittes Unterscheidungsmerkmal gegenüber der anaeroben Species von Wolff und Israel.

Was die **botanische Stellung des Actinomyces** anbelangt, so rechnete man ihn früher zu den pleomorphen Bakterien. Kruse (Flügge's Mikroorganismen) zählt denselben zu seinen Streptotricheen. Diese stellen gewissermaassen den Uebergang dar zwischen den Schimmelpilzen und den Bakterien. Sie sind zusammengesetzt aus langen, cylindrischen, durch Sprossung sich verästelnden Fäden, die schliesslich ein richtiges Mycel hervorbringen. Einzelne Species erzeugen Fruchtträger, die nach Art der Oidien (s. S. 345) ohne besondere Fruchtköpfe direct Sporen abschnüren. Diese Sporen dürfen mit den gleichnamigen Dauerformen der Bakterien jedoch nicht in Parallele gestellt werden, da sie, wie eben vom aeroben Actinomyces berichtet wurde, durch 5 Minuten langes Erwärmen auf 70° abgetödtet werden. In älteren Culturen zerfallen die verzweigten Fäden in bakterienähnliche Gebilde, Bacillen, Kokken und sogar Spirillen. Ueberträgt man aber diese Zerfallsproducte auf neue Nährsubstrate, so entstehen aus ihnen immer wieder echte Fadengeflechte. Nach unseren eigenen Untersuchungen sind wir ebenfalls zu der Ueberzeugung gelangt, dass die ganze Gruppe des Actinomyces den Hyphomyceten zuzuzählen ist.

Die **bakteriologische Diagnose** der Actinomycose erfordert nur den mikroskopischen Nachweis der Actinomycesdrusen im Eiter; die Cultur ist für die Diagnose nicht erforderlich.

Therapie. Die Strahlenpilzkrankheit wird nach neueren Angaben specifisch durch Jodkalium beeinflusst. Auf mittlere Tagesdosen dieses Mittels, 2—3 g, soll die Krankheit ohne jeglichen chirurgischen Eingriff heilen.

Pathogene Streptotricheen.

Im Anschluss an den Actinomyces erwähnen wir kurz noch die Streptothrix Eppinger und die S. farcinica. Die erstere wurde von Eppinger in einem Hirnabscess gefunden. Es handelt sich auch

hier um ein verzweigtes Mycel. Lufthyphen und Sporen trifft man jedoch nur auf Kartoffeln. S. Eppinger färbt sich nach Gram, wächst am besten bei 37°, aerob; auf Gelatine werden erhabene warzenförmige, gelbe Colonien gebildet, welche den Nährboden nicht verflüssigen; Traubenzuckeragar zeigt einen gerunzelten orangefarbenen, Kartoffel einen dünnen gelbrothen Belag; die Bouillon bleibt klar, während sich flockige Inseln entwickeln. Auf Meerschweinchen und Kaninchen überimpft erzeugt Streptothrix Eppinger eine Pseudotuberculose.

Streptothrix farcinica (auch bacille du farcin des boeufs Nocard genannt) bildet gleichfalls ein verzweigtes Mycel mit Lufthyphen und Sporen. Wachsthum zwischen 30° und 40°. Aerob; Gram positiv. Auf Agar kommt es zur Bildung weisser, später gelber trockener Schuppen, die schliesslich confluiren. Bouillon wird nicht getrübt, zeigt Flocken; ebenso die Milch, die nicht verändert wird. Der Farcin des boeufs stellt eine pseudotuberculoseartige Affection der Haut und der inneren Organe beim Rinde dar. Im Experiment erzeugt S. farcinica Pseudotuberculose bei Kühen, Schafen und Meerschweinchen.

Pathogene Hefen.

Die Kenntniss der pathogenen Hefen datirt erst aus den letzten Jahren. Wir danken dieselbe vornehmlich den Arbeiten von Busse, Sanfelice, Curtis und Rabbinowitsch.

Beim Menschen sind von pathogenen Hefearten gefunden worden:

Der Saccharomyces hominis bei einer Infectionskrankheit, die mit einer subperiostalen Entzündung der Tibia begann und schliesslich unter dem Bilde einer Pyämie endete. Runde resp. ovale Zellen mit doppelter Contour und Kapsel. Dieselben bildeten auf der Gelatineplatte runde, hervorragende, nitht verflüssigende Colonien, auf Agar einen weissen, auf Kartoffeln einen graubraunen Belag, in Bouillon starke Trübung mit Häutchenbildung, auf Blutserum thautropfenähnliche Auflagerungen. Der Saccharomyces hominis hat die Fähigkeit, Traubenzucker unter Production von Alkohol und Kohlensäure zu vergähren. Er erweist sich pathogen für Kaninchen, bei denen er locale Eiterung hervorruft, und für Mäuse, die unter septischen Erscheinungen zu Grunde gehen.

Der Saccharomyces subcutaneus tumefaciens wurde aus einem myxomatösen Tumor des Oberschenkels gezüchtet. Ovale oder runde Zellen, die häufig eine grosse, durchsichtige Kapsel besitzen.

Im Gelatinestich findet die Entwicklung in Form kleiner Colonien statt; der Nährboden wird nicht verflüssigt. Auf Agar entsteht ein dicker rahmiger, auf Kartoffeln ein weisslicher Belag, der sich später bräunt. Bierwürzagar zeigt einen braunen Ueberzug, Bierwürze einen dicken Bodensatz ohne Häutchenbildung. Geringes Gährvermögen für Saccharose, Bildung von Aethylalkohol und Essigsäure. Diese Hefe ist pathogen für weisse Mäuse und Ratten, bei denen ausgedehnte locale Vegetationen auftreten. Mikroskopisch ergeben die tumorartigen Gebilde keine eigentliche Structur, sondern zeigen sich nur aus enormen parasitären Infiltrationen zusammengesetzt.

II. Infectionen mit niedersten thierischen Organismen.

Die Protozoen, die niedersten thierischen Organismen, spielen bisher nur in der Aetiologie weniger menschlicher Krankheiten eine Rolle. Vielleicht weist die Zukunft ihnen ein grösseres Gebiet zu. Bei einer Reihe von Infectionskrankheiten, deren Erreger bisher unbekannt sind, hat man bereits thierische Parasiten zu sehen geglaubt, so beim Keuchhusten, beim Carcinom u. a. m. Sicher gestellt aber ist ein Zusammenhang der Krankheit mit niedersten thierischen Organismen erst bei zwei Krankheiten, bei der Dysenterie und der Malaria.

Dysenterie (Amöben-Enteritis) und tropische Leberabscesse.

Als Ursache der Dysenterie wurden 1871 von Loesch besondere zur Classe der Protozoen zu rechnende thie-

rische Parasiten, Amöben, die im dysenterischen Stuhl sich fanden, erkannt. Koch sah dieselben gelegentlich seiner Choleraexpedition in Egypten im Grunde der dysenterischen Darmgeschwüre bei 4 an Dysenterie Verstorbenen. Kartulis, Ogata u. a. m., in Deutschland in neuerer Zeit Kruse und Pasquale, ferner Quincke und Roos haben die Dysenterie-Amöben dann näher studirt und ihre ätiologische Beziehung zur Ruhr nahezu sicher gestellt.

Die Dysenterie-Amöben sind mit amöboider Bewegung ausgestattete einzellige Lebewesen von wechselnder Grösse; ihre kleinsten Formen haben ca. 10 μ im Durchmesser, die grössten 50 μ („Riesenamöben"), die Mehrzahl in ruhendem Zustande 20—25 μ. An dem Protoplasmakörper der Amöbe unterscheidet man bei der Bewegung eine äussere Zone, das Ektoplasma, das homogen, weniger lichtbrechend ist, und das Entoplasma, das theils fast structurlos, von wenigen zerstreuten Körnchen durchsetzt erscheint und dann nur durch ein stärkeres Lichtbrechungsvermögen vom Ektoplasma sich abhebt, theils stark gekörnt, mit unregelmässigen, meist recht feinen Körnchen vollständig erfüllt ist („Körnerplasma") oder endlich mehr oder weniger zahlreiche grössere und kleinere Vacuolen aufweist. Die beiden Schichten sind nur bei der sich bewegenden Amöbe deutlich von einander zu unterscheiden, im Ruhezustand verwischt sich die Trennung. Häufig sieht man im Innern des Entoplasmas Fremdkörper, bes. rothe Blutkörperchen, auch Bakterien, viel seltener Leucocyten; bisweilen ist der Protoplasmaleib mit Blutscheiben geradezu vollgestopft. Die Amöben enthalten stets einen Kern, der aber bei den bewegten Individuen nicht immer deutlich sichtbar ist; derselbe liegt meist excentrisch, bei Formveränderung oft nahe der Peripherie, hat etwa 6—8 μ im Durchmesser, runde Gestalt, gewöhnlich scharfen Contour und einen punktförmigen Nucleolus. Bisweilen ist der Kerninhalt leicht gekörnt.

Charakteristisch für die Amöben ist die Art ihrer Bewegung, die als amöboide bezeichnet wird. Das Ektoplasma

streckt sich an irgend einer Stelle als stumpfer, rundlicher, ganz homogener Fortsatz vor und der Protoplasmaleib strömt nach. Auf diese Weise kann eine als langsames, bisweilen ruckweises Kriechen sich geltend machende wirkliche Ortsbewegung zu stande kommen. Oder aber der Fortsatz zieht sich wieder ein, um sofort an derselben oder einer anderen Stelle wieder vorzuquellen; die Amöbe ist dann in fortwährender Formveränderung begriffen, bisweilen laufen die ektoplasmatischen Vorstülpungen wellenartig um die centrale Masse herum, ohne dass eine Locomotion erfolgt.

Ueber die Ernährung der Amöben ist noch wenig bekannt. Im Allgemeinen werden die Fremdkörper, die man im Entoplasma so häufig sieht, bes. die rothen Blutkörperchen als aufgenommenes Nährmaterial gedeutet. Die Aufnahme derselben erfolgt durch Intussusception: die Amöbe sendet ihre Fortsätze, die Pseudopodien, um den Fremdkörper herum, umfliesst ihn gewissermaassen. Ueber das Sauerstoffbedürfniss der Amöben ist noch nichts festgestellt.

Die Fortpflanzung der Amöben geschieht wahrscheinlich durch Zweitheilung, doch ist eine directe Zell- und Kerntheilung noch nicht an ihnen beobachtet worden. Eine Sporenbildung, wie sie von manchen Seiten angenommen wird, ist vorläufig noch unerwiesen. Von Wichtigkeit sind gewisse Dauerformen, die durch Einkapselung besondere Resistenz gewonnen haben; man bezeichnet sie als „Dauercysten“ oder „encystirte Amöben“. Dieselben sind gewöhnlich klein, 10—12 μ, haben einen viel schärferen, bisweilen deutlich doppelten Contour und besitzen einen durchscheinenden Glanz; ihr Kern ist nur sehr undeutlich zu erkennen. Ihre Gestalt ist rund; sie bewegen sich nicht.

Das Absterben der Amöben manifestirt sich hauptsächlich in dem Einstellen der Bewegungen, deren grössere oder geringere Lebhaftigkeit auch als Ausdruck höherer oder minder hoher Vitalität gilt. Mit dem Eintreten der Bewegungslosigkeit nimmt die Amöbe stets runde Gestalt an, die

Scheidung zwischen Ektoplasma und Entoplasma verschwindet und der Kern wird deutlicher sichtbar. Die abgestorbene Amöbe degenerirt nach einiger Zeit; sie wird entweder homogener, fettähnlich glänzend, oder sie zerfällt körnig, öfters nachdem sie sich vorher in mehrere runde Stücke abgeschnürt hat. Im Deckglaspräparat (s. unten) bleiben die Amöben nach dem Aufhören ihrer Bewegung, d. h. nach dem Absterben nicht länger als 2 Tage sichtbar; im Stuhlgang verschwinden sie bereits nach 24 Stunden. Nur die encystirten Formen halten sich länger, sie sind noch nach 20 Tagen im Deckglaspräparat sowie im aufbewahrten Stuhlgang deutlich zu erkennen, aber nicht mehr nach vier Wochen (Quincke).

Die Resistenz der Amöben gegen Temperatur- und chemische Einflüsse ist noch wenig erforscht. Die geeignetste Temperatur ist die Körpertemperatur; ausserhalb des Organismus verlieren sie rasch ihre Beweglichkeit, die bei Zimmertemperatur nach wenigen Stunden — ausnahmsweise wurden 8, einmal 24 Stunden gezählt — erloschen ist. Steigerung der Temperatur auf Körperwärme (Untersuchung auf geheiztem Objecttisch) erhöht die Beweglichkeit und lässt die Amöben länger leben. Doch gelingt es bisher auch unter den günstigsten Aufbewahrungsbedingungen nicht, sie über 24 Stunden hinaus am Leben zu erhalten. Und ebenso wenig ist bisher eine Züchtung der Amöben auf irgend einem Nährboden geglückt; selbst wenn man sie in Reincultur (s. Leberabscess S. 378) zur Aussaat brachte, zeigte sich kein Wachsthum. Kartulis berichtete über erfolgreiche Züchtung der Dysenterieamöben in Abkochungen von Stroh; seine Befunde haben sich aber als irrthümlich herausgestellt, die angeblichen Dysenterieamöben waren Strohamöben, wie sie sich in nicht genügend sterilisirten Strohinfusen stets reichlich entwickeln.

Erwähnt sei noch, dass Tannin (0,3 pCt.) und Borsäure (1 pCt.) für die Amöben ziemlich indifferent sein, Chinin

dagegen noch in einer Lösung von 1 : 5000 sie schnell zum Absterben bringen soll.

Ueber die Färbung der Amöben s. Darmveränderungen (s. u.) und Untersuchung des Stuhls auf Amöben (S. 380).

Vorkommen der Amöben im Stuhl Dysenterischer. Die beschriebenen Amöben finden sich regelmässig im Stuhlgang bei der tropischen Dysenterie, vor allem in den schleimigen Bestandtheilen desselben. Ihre Menge ist eine wechselnde. In den eiweissartigen, oft mit Blutstreifen durchzogenen Schleimklümpchen frischer Fälle finden sie sich geradezu in Schaaren, in älteren Fällen manchmal nur vereinzelt. Die medicamentöse Behandlung des Falles kann ihre Menge stark herabsetzen, sie eventuell vorübergehend zum Verschwinden bringen. Der Nachweis der Amöben gelingt nur dann, wenn der Stuhl frisch zur Untersuchung kommt. Es kann danach der negative Befund der einzelnen Stuhluntersuchung für das Fehlen der Amöben niemals beweisend sein; nur eine fortlaufende Untersuchung aller Stuhlentleerungen, besonders im Beginn der Krankheit, kann über das Vorhandensein oder den Mangel der Amöben Auskunft geben.

Die Darmveränderungen bei der Dysenterie. Die klinischen Symptome der Dysenterie sind die des hämorrhagischen Dickdarmcatarrhs. Der pathologisch-anatomische Befund im Dickdarm ist der des dysenterischen Geschwürs mit wallartig aufgeworfenen unterminirten Rändern. Der Ulcerationsprocess, der diesem zu Grunde liegt, nimmt in letzter Linie seinen Ursprung in der Submucosa, die eine eigenthümliche nekrotische Umwandlung erfährt. Färbt man nach Fixirung des Gewebes in absolutem Alkohol einen Schnitt der Darmwand mit Löffler'scher Lösung oder nach Gram, so findet man regelmässig in den Geschwüren die Amöben. Dieselben liegen fast ausschliesslich in der Submucosa, bisweilen tiefer, auf der Serosa. Es finden sich in der Darmwand stets die kleineren Formen, die $1\frac{1}{2}$—2 mal die Grösse weisser Blut-

körperchen haben; sie erscheinen stets rundlich, ohne deutlichen Kern; ihr Leib färbt sich intensiv blau, Vacuolen sind öfters angedeutet. Neben den Amöben finden sich im Geschwürsgrund stets Bakterien.

Auch in der Darmwand sind die Amöben, ebenso wie im Stuhl, nur dann nachweisbar, wenn dieselbe frisch zur Untersuchung kommt. Bei Sectionen, die $4^1/_2$ Stunden post mortem gemacht wurden, fanden sich die Amöben in grossartigsten Mengen in den Darmgeschwüren, bei 18 Stunden post mortem ausgeführten Autopsien dagegen nur in Spuren.

Thierpathogene Wirkung der Dysenterieamöben. Dysenterische Erkrankungen mit Entleerung hämorrhagischer, amöbenhaltiger Stühle und mit charakteristischen geschwürigen Veränderungen im Dickdarm, in denen ebenfalls die Amöben sich fanden, sind experimentell durch Injection dysenterischer Stühle per anum bei Katzen in grosser Anzahl erzielt worden. Lösch bereits machte einen Hund, dem er per os und per anum grosse Mengen Amöben beibrachte, in ähnlicher Weise dysenterisch. Bei anderen Thieren ist die Infection bisher nicht geglückt.

Sehr bemerkenswerth ist, dass Quincke und Roos von 4 Katzen, die amöbenhaltigen Stuhl, der an encystirten Formen sehr reich war, ausschliesslich per os erhielten, 2 an typischer Amöbenenteritis erkranken sahen. Die encystirten Formen scheinen danach der Einwirkung der Magensalzsäure entgehen zu können.

Vorkommen von Bakterien bei der Dysenterie. Im amöbenhaltigen Stuhl finden sich neben den Amöben stets Bakterien und zwar in erster Linie und ganz überwiegend Streptokokken, nicht selten auch das Bakterium coli, ferner der Bacillus pyocyaneus, Staphylokokken u. a. Auch in der Darmwand trifft man die Amöben stets in Begleitung von Bakterien, hier mehr Bacillen als Streptokokken. Die Bakterien liegen in den Amöben und um dieselben herum, sie dringen aber auch bisweilen im Gewebe selbständig und tiefer als jene vor. Das Zusammenvorkommen von Bakterien und

Amöben ist ein so regelmässiges, dass ein Zusammenhang zwischen beiden bestehen muss. Es könnte sich um eine Mischinfection handeln. Dies ist jedoch nicht wahrscheinlich, da alle die gefundenen Bakterien für das Thier bei Infection per Klysma nicht virulent waren, der Eiter eines Leberabscesses aber, der nur Amöben und keine Bakterien enthält, die Katze dysenterisch macht. Wahrscheinlicher ist, dass eine secundäre Infection mit diesen Bakterien, die alle regelmässige Bewohner des Darmes sind, vorliegt. Welche Züge in dem klinischen Bilde der Krankheit und welche Theile an den anatomischen Veränderungen dann aber auf Rechnung der secundären Bakterieninfection zu setzen sind, wieviel der Amöbeninfection allein zur Last fällt, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Infectionspforte und Uebertragung der Amöben. Die Ruhr ist nach klinischer Erfahrung nur in beschränktem Maasse von Person auf Person und von Ort zu Ort übertragbar. Es ist noch nicht festgestellt, auf welchem Wege die Amöben in den Körper gelangen. Die obenerwähnten Quincke'schen Versuchsresultate lassen eine Aufnahme per os als möglich erscheinen. Es würde dann eine Ansteckung von Fall zu Fall direct durch den Stuhl übermittelt werden können. Im Allgemeinen aber wird ärztlicherseits die directe Contagion nicht für wahrscheinlich gehalten; man nimmt vielmehr an, dass für gewöhnlich die Amöben aus der umgebenden Natur aufgenommen werden. Das Trinkwasser soll dabei oft die Rolle des Uebermittlers spielen. In ihrer Amöbengestalt nun erhalten sich die Amöben, wie oben dargelegt, nicht im Stuhl, sie zerfallen sehr bald. Ob sie in irgend einem noch unbekannten vegetativen Zwischenstadium in der Natur oder in einem anderen Wirthe, fortleben, ob sie beim Verlassen des Körpers Dauerformen bilden, ist noch unaufgeklärt. Kruse und Pasquale liessen amöbenhaltigen Stuhl $^1/_4$ Stunde in einer Kältemischung durchfrieren; nach dem Aufthauen fanden sie keine Amöben mehr in demselben, auch keine encystirten; der Stuhl

erwies sich aber für Katzen noch pathogen, es entstand nach Einführung desselben in den Katzendarm eine hämorrhagische Enteritis mit reichlicher Neubildung von Amöben. Mit dem Verschwinden der gewöhnlichen Erscheinungsformen der Amöben gehen dieselben also jedenfalls nicht ganz zu Grunde.

Eine offene Frage ist es auch noch, wie die Amöben, wenn sie in den Darm eingebracht sind, die Schleimhaut durchdringen und in die Submucosa gelangen, ob dazu eine Läsion der Mucosa gehört oder ob sie, unter Mitwirkung der Bakterien vielleicht, die intacte Schleimhaut zu passiren vermögen. Nach klinischen Beobachtungen begünstigten Erkältungen und Störungen der Verdauung die Entstehung der Dysenterie. Danach scheint also eine besondere locale Disposition für die Amöben-Infection erforderlich zu sein, ganz wie dies für bakterielle Infectionen der Fall ist.

Leberabscesse. Die in tropischen Gegenden so häufigen Leberabscesse sind von der Klinik seit Langem in Zusammenhang mit der Dysenterie gebracht worden. Man hat sie meistens als Folgekrankheit der Ruhr angesehen. In der That finden sich auch im Eiter und in der Abscessmembran der tropischen Leberabscesse fast stets dieselben Amöben, die der Dysenterie zu Grunde liegen. Wo die Amöben im Eiter fehlen, besteht gewöhnlich kein Zusammenhang mit Dysenterie und es kann der Amöbennachweis als differentialdiagnostisches Moment zwischen idiopathischem und dysenterischem Leberabscess verwerthet werden. Freilich bedarf es einer genauen und wiederholten Untersuchung des Abscessinhaltes; nicht jede Probe des Eiters zeigt die Amöben, deren Zahl auch im Leberabscess eine sehr wechselnde ist.

Die bakteriologische Untersuchung des Eiters der amöbenhaltigen Leberabscesse ergab in der Mehrzahl der Fälle ein positives Resultat: es fanden sich auch hier Streptokokken, Staphylokokken, Colibacillen u. a. Nur ein kleiner Theil der Abscesse ist steril; enthält der bakterien-

freie Eiter dann lebende Amöben, so hat man hier gewissermassen eine Reincultur der letzteren, die sich gut zu experimenteller Verwerthung eignet.

Offen ist wieder die Frage, welche Rolle bei der Genese der Leberabscesse die Bakterien spielen, denen ja allen pyogene Wirkung zukommt. Es wäre möglich, dass die Amöben das Lebergewebe schädigen, die Bakterien dann secundär die Vereiterung desselben herbeiführen. Fraglich ist auch, in welcher Weise die Amöben in die Leber gelangen. In Betracht kommen als Infectionswege der Portalkreislauf, das Peritoneum, die Lymphgefässe und die Gallengänge. Die Verbreitung von Amöben durch die Blutbahn ist um so wahrscheinlicher, als in der Darmwand die Amöben wiederholt im Lumen von Gefässen angetroffen worden sind. Auch die Durchwanderung der Darmwand und Infection vom Peritoneum aus erscheint möglich; man hat Amöben im peritonitischen Exsudat angetroffen und die Leberabscesse liegen häufig sehr oberflächlich und mit Vorliebe im rechten Lappen. Die Wanderung durch die Lymphbahnen erscheint der vielen dazwischen gelagerten Lymphdrüsen wegen unwahrscheinlich.

Schliesslich halten einzelne Autoren den Leberabscess nicht immer für die Folge der Dysenterie, sondern beide für Krankheiten aus einer gemeinsamen Ursache, von denen bald die eine der anderen voraufgehen könne, bald umgekehrt. Giebt es in der That primäre Amöben-Leberabscesse, denen vielleicht später die Dysenterie erst folgt, dann würde in solchen Fällen natürlich eine Einwanderung der Amöben durch die Gallengänge anzunehmen sein.

Amöben im normalen Darminhalt. Im Stuhl Gesunder finden sich, meist spärlich, in manchen Fällen aber ziemlich zahlreich, Amöben, die sich mikroskopisch nicht von den Dysenterieamöben unterscheiden lassen. Diese Amöba coli (Kruse und Pasquale) oder Amöba intestini vulgaris (Quincke und Roos) ist für Thiere (Katzen) nicht pathogen, während die Amöba dysenteriae bei Thieren Dysenterie erzeugt. Ob dieser Virulenzunterschied ein

dauernder ist oder ob beide Amöben gleich sind und nur die eine ihre Virulenz vorübergehend verloren resp. die andere vorübergehend Virlenz angenommen hat, ist bei dem Mangel eines Culturverfahrens zur Zeit nicht zu entscheiden. Quincke constatirte in einem autochthon in Kiel entstandenen ziemlich leichten Fall von Dysenterie als Krankheitserreger eine Amöbe, die der dysenterischen ganz gleicht, aber für Katzen ebensowenig pathogen ist, wie die Darmamöbe. Er stellt diese als Amöba coli mitis zwischen die Amöba intestini vulgaris und die Dysenterieamöbe (Amöba coli Lösch). Derartige Uebergänge machen es wahrscheinlich, dass die Virulenz der Amöben ebensowenig eine constante Grösse ist, wie die der Bakterien.

Untersuchung des Stuhls auf Amöben. Für die Untersuchung des Stuhls auf Amöben ist das wichtigste Erforderniss, den Stuhl ganz frisch zu untersuchen, möglichst bald nach der Entleerung. Zweckmässig ist, ihn in einem vorher (in Wasser von 40°) erwärmten Gefässe aufzufangen. Von dünnem Stuhl wird einfach ein Tropfen unter das Deckglas gebracht; wo blutig tingirte Schleimflocken vorhanden sind, untersucht man diese. Von dickbreiigem Stuhl wird eine Verdünnung mit warmer (35—40°) Kochsalzlösung angelegt. Ist der Stuhl geformt, so untersucht man nur die oberflächliche Schleimschicht. Zur Fixirung und Conservirung der Amöben vertheilt man etwas von dem amöbenhaltigen Material in möglichst dünner Schicht schnell über das Deckglas und bringt dasselbe sofort, ehe es getrocknet ist, in absol. Alkohol. Farbstoffe nehmen die Amöben schlechter an, als die Bakterien, im Deckglaspräparat treten sie daher durch ihre Blässe hervor. Zur Färbung eignet sich am besten das Methylenblau. Der Kern färbt sich stärker, als das Protoplasma. Mehr als die Betrachtung des gefärbten Präparates aber bietet stets die Untersuchung im frischen Zustande, die bei längerer Dauer der Beobachtung zweckmässig auf dem heizbaren Objecttisch vorgenommen wird.

Malaria.

Die Erreger der Malaria wurden 1880 von Laveran im Blute Malariakranker entdeckt.

Die Malariaparasiten sind einzellige Lebewesen, die in ihrem Jugendstadium mit amöboider Bewegung ausgestattet sind. Sie gehören zu den Protozoen, den niedersten thierischen Organismen; über ihre Stellung im zoologischen System aber herrscht keine Einigkeit. Metschnikoff reihte sie in die Classe der Sporozoën und zwar als Coccidien ein; andere zählen sie den Gregariniden zu, so ursprünglich Kruse, der sie als Hämogregariniden bezeichnete; wieder andere halten sie für Amöben und rechnen sie zu den Rhizopoden. Mingazinni schlägt vor, die ganze Gruppe der Parasiten, welche die rothen Blutkörperchen bewohnen, Hämosporidien zu benennen. Es fehlt infolgedessen auch ein geeigneter Name für die Malariaparasiten. Der Name Malariaplasmodien, der von Marchiafava und Celli herrührt, ist ungeeignet, da Plasmodium einen durch das Zusammenfliessen zahlreicher Amöben, die alle ihren Kern bewahren, entstandenen Körper bezeichnet.

Morphologie und Biologie der Malariaparasiten. Die Grösse der Malariaparasiten schwankt je nach dem Alter des Individuums von 1—10 μ. Die jugendlichen Formen sind im Allgemeinen abgeplattet, scheibenartig, ihre Gestalt wechselt mit der amöboiden Bewegung; die ausgewachsenen Individuen sind kugelförmig. Eine deutliche Zellmembran, als doppelter Contour sichtbar, ist den allermeisten Formen nicht eigen. Der Protoplasmakörper ist bei den jugendlichen Formen relativ klein, der Kern überwiegt; bei den älteren Individuen kehrt sich dies Verhältniss um. Am lebenden Parasiten, besonders in der Jugend, ist Kern und Plasma meist nicht auseinanderzuhalten. Im gefärbten Präparat (s. unten) hebt sich der ungefärbte Kern aus dem intensiv sich färbenden Zellleib deutlich ab. Die Trennung einer äusseren Schicht des Cytoplasma (Ektoplasma) von dem centralen Theile (Entoplasma) ist im Allgemeinen nicht durchführbar. Das Plasma erscheint meistens homogen und hyalin, erwachsene Parasiten zeigen bisweilen dichte, schwach lichtbrechende Granulationen. In der Plasmasubstanz

findet sich bei den älteren Individuen gewöhnlich ein braunröthliches bis schwarzes Pigment, das Malariapigment oder Melanin, das als ein Verdauungsproduct des Hämoglobins betrachtet wird. Dasselbe hat die Gestalt theils staubartig feiner Pünktchen, theils gröberer Körnchen, oder es erscheint in feinen, bis 1 μ langen Nadeln. Dem Pigment kommt sehr häufig eine eigenartig tanzende und schwärmende Bewegung zu, die der Brown'schen Molecularbewegung ähnlich sieht, mit derselben aber nicht identisch, sondern ein activer Bewegungsvorgang sein soll. Neben der amöboiden und der Pigmentbewegung kennen die Malariaparasiten noch eine dritte Bewegungsform, die durch Geisselfäden (Flagellen). Aus den vollentwickelten runden Parasiten treten Geisselfäden heraus, die sich lebhaft bewegen, zum Theil frei werden und dann ihre Bewegung beibehalten können. Nach Kruse sind diese Gebilde als Absterbeerscheinungen zu betrachten. Ausser dem Pigment finden sich im Zellleib des Malariaparasiten häufig Vacuolen, meist kleine und wenige. Oft schwer zu unterscheiden von diesen ist der relativ grosse, bläschenartige, gewöhnlich excentrisch gelagerte Kern, der in der lebenden Zelle nur durch seinen deutlichen Contour zu erkennen ist, am gefärbten Präparat zwar keine Kernmembran zeigt, aber ein deutlich tiefdunkel gefärbtes Kernkörperchen an der Peripherie aufweist. Um den Nucleolus herum findet sich öfter eine schwach gefärbte Zone, der Kern selbst nimmt die Farbe nicht an. Kruse lässt diesen grossen Kern auf Grund seiner Untersuchungen nicht gelten, deutet vielmehr den eben erwähnten Nucleolus als Kern.

Laveran'sche Halbmonde: Morphologisch verschieden von diesen einfachen Formen des Malariaparasiten (Corps sphériques von Laveran) sind die Laveran'schen Halbmonde (Corps en croissant) und die zu ihnen gehörigen sphärischen und spindelförmigen Körper (Sphären der Halbmondreihe). Die Laveran'schen Halbmonde besitzen halbmondförmige Gestalt, sie haben 8—10 μ Länge, in der Mitte 2—3 μ Dicke und sind durch ein ziemlich starkes Lichtbrechungsvermögen ausgezeichnet. Sie enthalten immer Pigment, gewöhnlich reichlich, manchmal nur einige Körnchen. Dasselbe ist meist in der Mitte, sehr häufig in 8-Form, zusammengedrängt, kann aber auch in dem ganzen Halbmond verstreut liegen. Im letzteren Fall sieht man häufig die Körnchen in zitternder Bewegung; das concentrirte Pigment ist stets ruhend. Die halbmondförmigen Körper besitzen eine Membran (Mannaberg), die aber nicht an allen Exemplaren sichtbar ist; bisweilen werden ihre Pole auf der concaven Seite durch eine feine gekrümmte Linie vereinigt (Rest der Wirthszelle). Amöboide Bewegung fehlt den Halbmonden; sie haben aber die Fähigkeit, langsam ihre Gestalt zu verändern, sie werden

zu spindelförmigen, ovalen und schliesslich ganz runden Körpern. Diese Umbilduug, die sich unter dem Mikroskop beobachten lässt, vollzieht sich ganz allmälig, im Verlaufe oft mehrerer Stunden. In frischen Blutpräparaten, die zahlreiche Laveran'sche Körper beherbergen, finden sich stets nur spärliche Spindeln, Ovale und Sphären und Mannaberg ist der Ansicht, dass diese Formveränderung der Halbmonde ausschliesslich oder beinahe ausschliesslich an das Verlassen des menschlichen Körpers geknüpft ist, dass sie innerhalb der Blutgefässe gar nicht oder nur ausnahmsweise zu Stande kommt. Bei weitem nicht alle Halbmonde gehen übrigens die beschriebene Formveränderung ein, die grössere Zahl derselben behält in dem in feuchter Kammer aufbewahrten Blutpräparat ihre Form bei. In der aus dem Halbmond entstandenen Sphäre liegt das Pigment gewöhnlich kranzförmig geordnet. Nach einiger Zeit beginnt es sich zu bewegen, in zitternder Bewegung durcheinander zu schwärmen und bald erfüllen die bewegten Melaninkörnchen den ganzen Zellleib. Dann kommt es auch hier zur Bildung von Geisselfäden: das ganze Körperchen geräth plötzlich in zuckende Bewegungen, am Rande entstehen Vorstülpungen und Einziehungen; nach einiger Zeit „stossen handschuhfingerartige Fortsätze hervor“, die von der Membran des Körperchens gebildet werden. Die Membran reisst ein, die Fortsätze „sinken zurück und lange dünne Fäden schiessen aus ihnen hervor, welche lebhaft um sich herumpeitschen“. Diese Geisselfäden (Flagellen) sind an ihrem freien Ende meist kolbig aufgetrieben und zeigen öfters auch in ihrem Verlaufe knopfförmige Anschwellungen, die ihren Platz zu wechseln scheinen. Aus einer Sphäre entstehen 1 bis 5 Fäden. Ihre lebhafte Bewegung lässt bald nach und ist nach 15 bis 30 Minuten ganz verschwunden. Die ruhenden Fäden bleiben an dem Körperchen haften, öfter trennen sie sich von ihm und schwimmen dann in lebhafter Bewegung frei im Blute umher. Die beim Austritt der Geisselfäden geplatzte Membran rollt sich zusammen und sitzt der Peripherie der Sphäre in Gestalt eines Kügelchens oder Ringelchens, auf. Diese Kügelchen unterscheiden die aus dem Halbmond hervorgegangenen Sphären von den anderen oben beschriebenen sphärischen Elementen der Malariaparasiten. Uebrigens haben die sphärischen Körper der Halbmondreihe auch nach dem Verlust der Membran, wenn also der doppelte Contour nicht mehr besteht, noch immer eine viel schärfer gezeichnete Grenzlinie, als die anderen kugligen Formen. Einzelne Halbmonde erfahren eine Segmentation; sie theilen sich meist quer durch die Mitte der Körper.

Verhältniss der Parasiten zu den rothen Blutkörperchen: Die beschriebenen Parasiten finden sich theils frei im Blutplasma schwimmend, theils in Verbindung mit den rothen Blutkörper-

chen. Diese Verbindung wird von Laveran als ein blosses Anschmiegen der Parasiten an die Blutkörperchen betrachtet, während Marchiafava und Celli gegenüber dieser extraglobulären Lebensweise ein wirkliches Eindringen der Parasiten in das Blutkörperchen, eine endoglobuläre Lebensweise, annehmen. Wahrscheinlich ist beides richtig. Die kleineren Formen scheinen in die Oberfläche der rothen Blutkörperchen eingedrückt, diesen blos fest aufzuliegen, während die älteren Formen sicherlich endoglobulär vorkommen. Man kann dies letztere Vorkommniss namentlich dann constatiren, wenn die Parasiten das inficirte Blutkörperchen verlassen. Dabei sieht man den Rest des Blutkörperchens auseinanderplatzen und seine hämoglobinfarbige Masse in zarten Tröpfchen nach allen Seiten hin zerfallen. Besonders für die Laveran'schen Halbmonde ist das endoglobuläre Vorkommen, wie von Marchiafava und Celli festgestellt ist, die Regel. Die inficirten Blutkörperchen werden meist bald entfärbt, während die Parasiten gleichzeitig Pigment ansetzen; bei einigen Formen der Parasiten sieht man eine Hypertrophie der inficirten Blutkörperchen vor sich gehen, andere bringen die Blutscheiben, in denen sie leben, zur Verkleinerung und Schrumpfung.

Sporulation: Die Fortpflanzung der Malariaparasiten geht durch Sporen vor sich, die in den reifen, ausgewachsenen Individuen sich bilden. In dem vollentwickelten Parasiten entsteht eine grössere oder kleinere Anzahl von Körperchen, deren jedes vollständige Zellstructur aufweist. Dieser Sporulationsvorgang „hebt die Existenz des sporenbildenden Körpers auf"; die Sporen streben auseinander, von der Mutterzelle bleibt ein todter Restkörper zurück, der hauptsächlich aus dem Pigment des Mutterparasiten besteht. Die regelmässige Anordnung der Sporen in der Sphäre um einen oft central gelegenen Pigmenthaufen giebt eigenartige Bilder, die mit „Gänseblümchen" und mit „Sonnenblumen" verglichen worden sind. Jede Spore enthält einen sichtbaren Nucleolus, die Bildung des Kerns dagegen erfolgt oft erst später.

Entwicklungsgang der Parasiten. Nach Golgi spielt sich die Entwicklung des Parasiten so ab, dass die pigmentlose Spore eine Zeit lang frei im Blutplasma herumschwimmt und dabei vielleicht etwas wächst, dann aber sich an ein rothes Blutkörperchen anheftet, in dem sie den Boden zu ihrer weiteren Entwicklung findet.

Der junge Parasit, zu dem die Spore im Blutkörperchen ohne besondere äussere Veränderung geworden ist, wächst und entzieht dem rothen Blutkörperchen Nährmaterial. Das Hämoglobin des Wirthes bildet er zum Melanin um, das er in der äusseren Schicht seines Protoplasmaleibes ansammelt. Er wächst, bis er sein Höhestadium erreicht hat, wobei er manchmal das Blutkörperchen ganz ausfüllt, und

bildet dann von neuem Sporen, bei deren Freiwerden der Rest des Blutkörperchens zersprengt wird.

Was die Stellung der halbmondförmigen Körperchen zu diesem Entwicklungsgang der Parasiten anlangt, so nimmt man zumeist an, dass die Halbmonde aus den kleinen amöboiden Parasiten entstehen; Laveran hält sie für die encystirte Form dieser, Councilman für ihre Sporen. Mannaberg deutet die Halbmonde als eine Copulationsbildung (Syzygien), die durch Vereinigung zweier amöboider Malariaparasiten entsteht; die beiden Parasiten verschmelzen dabei nicht vollständig mit einander (Pseudoconjugation), sie können sich später wieder trennen (Segmentation). Kruse hält die halbmondförmigen Körperchen nicht mehr für infectionstüchtig, sondern sieht in ihnen die unschädlichen Residuen des Infectionsprocesses.

Polymorphismus oder Multiplicität der Malariaparasiten. Der Blutbefund bei den verschiedenen Malariafiebertypen ist ein sehr verschiedener und seit Langem herrscht darüber Streit, ob es verschiedene Malariaparasiten giebt und zu jedem Fiebertypus eine besondere Parasitenspecies in Beziehung steht, oder ob die verschiedenen Formen der Parasiten eine Einheit bilden. Laveran und seine Schule halten den Parasiten für polymorph; die verschiedenen Fiebertypen kommen nicht durch verschiedene Parasitenspecies, sondern durch eine wechselnde Disposition des befallenen Organismus zu Stande. Die italienische Schule dagegen hält die Erreger der verschiedenen Fiebertypen für verschiedene Species. Golgi stellte 3 Varietäten auf, den Parasiten des quartanen, den des tertianen und den des irregulären Fiebertypus. Der quotidiane Typus ist nach ihm bedingt entweder durch 2 Parasitengenerationen des tertianen oder durch 3 Generationen des quartanen Typus, von denen jede Generation von der anderen um 24 Stunden in ihrer Entwicklung entfernt ist. Golgi giebt eine Beschreibung des Entwicklungscyclus seiner 3 Varietäten. Marchiafava und Celli erkennen Golgi's Tertian- und Quartanparasiten an. Als die Erreger des irregulären Fiebers aber stellen sie die kleinen amöboiden Formen hin,

aus denen die Halbmonde hervorgehen; bisweilen machen diese auch typische Quotidiana. Die verschiedenen Parasiten erscheinen ihnen jedoch als Varietäten eines einheitlichen Parasiten. Grassi und Feletti unterscheiden sogar 5 Species.

Da eine Züchtung der Malariaparasiten zur Zeit noch nicht möglich ist, kann die Frage, ob die Parasitenformen constante oder wechselnde sind und ob jede Form einen bestimmten Fiebertypus erzeugt, nur durch die experimentelle Uebertragung der Parasiten mit dem Blute der Fieberkranken entschieden werden. Solche Uebertragungsversuche sind vielfach am Menschen gemacht worden. Das Resultat der Experimente, die Mannaberg zusammengestellt hat, ist folgendes: „Unter 16 genau verfolgten Experimenten 14 mal ein vollständiges Uebereinstimmen zwischen den Parasitenformen der Impfquelle und jenen der Impflinge, während in 2 Fällen die Impflinge andere Formen gezeigt haben, als die Impfquellen.“ Die zwei Fälle aber, die zu Gunsten des Polymorphismus zu sprechen scheinen, sind bei näherer Prüfung, wie Mannaberg nachweist, nicht ganz einwandsfrei, so dass die Summe der 16 Experimente es sehr wahrscheinlich macht, „dass die einzelnen Parasitenformen echte Species darstellen, welche eine Umwandlung in andere Formen nicht eingehen“. Ebenso ist aus den Experimenten der Schluss zu ziehen, „dass zwischen den Fiebertypen und den Parasitenspecies eine unverkennbare Beziehung besteht“.

Eintheilung der Malariaparasiten. Die Grundtypen der Wechselfieber sind die Quotidiana, die Tertiana und die Quartana. Daneben sind sehr häufig die irregulären Fieber, welche theils continuirlich, theils mit deutlichen Remissionen oder mit unmittelbar einander folgenden Anfällen verlaufen. Von der echten Quotidiana unterscheidet die Klinik seit langem die Tertiana duplex und die Quartana triplex. Den verschiedenen Typen gehören verschiedene Erreger an; am besten sind bisher folgende bekannt:

1. Der Quartanparasit. In seiner Jugendform ein unpigmentirtes Körperchen mit träger, amöboider Bewegung, als heller, kleiner Fleck auf dem inficirten Blutkörperchen sichtbar. Während der ersten 12 bis 24 Stunden wächst er wenig. Dann lagert sich Pigment grobkörnig und in Stäbchen in seiner äusseren Schicht ab; dasselbe ist unbewegt. Mit der zunehmenden Pigmentirung verliert der Parasit die vorher schon träge Beweglichkeit, er wird dabei sphärisch und erfüllt das Blutkörperchen bereits zu einem Drittel bis zur Hälfte. Er wächst dann langsam weiter, bis er die volle Grösse des Blutkörperchens erreicht hat, so dass von diesem nichts mehr zu sehen ist und der Parasit frei erscheint. Nun erfolgt die Sporulation, indem die Pigmentkörnchen in der Mitte sich concentriren, während im Plasma erst peripher, dann auch central eine radiäre Streifung sich geltend macht, die immer schärfer hervortritt und den Parasiten in 8—12 Segmente abtheilt. Diese Segmente trennen sich als ovale Körperchen schärfer von einander (Gänseblümchenform) und in jedem erscheint ein glänzender Fleck, der Nucleolus; damit ist die Sporenbildung vollendet und die Sporen werden durch Platzen der Mutterzelle frei. Dieser ganze Entwicklungsgang hat 3 mal 24 Stunden gedauert. Die Segmentirung erfolgt vor und während des Fieberanfalls; etwa 3 Stunden vor Ausbruch des Schüttelfrostes sind die ersten fertigen Sporulationskörper im Blute sichtbar. Die rothen Blutkörperchen, die mit den Quartanparasiten inficirt sind, verändern ihre Grösse nicht. Die Parasiten schreiten bisweilen schon zur Sporulation, ehe sie die Grösse des Blutkörperchens erreicht haben; dann bilden sich gewöhnlich nur 4—6 Sporen. Die Ausstossung von Geisselfäden wird selten und nur bei den jüngeren Formen beobachtet.

Bei dem regelmässigen Fortschreiten der Entwicklung des Quartanparasiten gelingt es relativ leicht, mehrere Generationen desselben, wenn solche vorhanden sind, von einander zu unterscheiden.

Der Quartanparasit erzeugt typische Quartana (1001001001), zwei resp. drei Generationen desselben, die je 24 Stunden auseinander liegen, verursachen die Quartana duplex (120120120), resp. die Quartana triplex (123123123); diese letztere kann als falsche Quotidiana gelten. Sind mehrere Generationen von Quartanparasiten vorhanden, deren Entwicklung nicht durch 24stündige Intervalle, sondern durch kürzere oder längere Zwischenzeiten von einander getrennt ist, so entstehen irreguläre Fiebertypen.

2. Der Tertianparasit. Sein Entwicklungscyclus vollendet sich in 48 Stunden. Die Jugendform ist der des Quartanparasiten gleich, ein kleiner Plasmaleib mit Kern ohne Pigment, im lebenden Zustande nur als heller Fleck auf einem rothen Blutkörperchen sichtbar. Er ist lebhaft beweglich und streckt reichliche Pseudopodien aus. In den ersten 24 Stunden (1 Phase von Golgi) wächst er allmälig und sammelt feinkörniges Pigment in seinem Innern an, das in lebhaft schwärmender Bewegung sich erhält, aber doch die äussere Schicht des Plasmaleibes bevorzugt. Mit der zunehmenden Pigmentablagerung vermindert sich die Lebhaftigkeit der amöboiden Bewegungen, ohne indess ganz zu erlöschen. Nach 24 Stunden hat der Parasit etwa die halbe Grösse des rothen Blutkörperchens. Dieses selbst hat an Farbe verloren und sich — oft ziemlich beträchtlich — vergrössert. „Die mit Tertianparasiten inficirten Blutkörperchen sind sehr häufig aufgebläht und chlorotisch.“ Nach 48 Stunden, wenn der Parasit fast die Grösse des Blutkörperchens erreicht hat und sich nicht mehr bewegt, auch das Pigment bereits ruht, erfolgt die Sporulation. Meist rückt das Pigment wieder in die Mitte, das Plasma segmentirt sich in 15 bis 20 runde, stärker lichtbrechende Kügelchen, die manchmal in zwei concentrischen Reihen sich anordnen (Golgi's „Sonnenblume“), öfter beeren-, rosetten- oder traubenförmig zusammenliegen. Die runden Kügelchen

sind kleiner als die Sporen des Quartanparasiten; der Nucleolus ist an ihnen meist nur schwer zu erkennen. Die Sporen werden dann frei und inficiren nach einiger Zeit neue Blutkörperchen, um ihrerseits nun denselben Entwicklungsgang zu wiederholen. Es kommen jedoch — ebensowenig wie bei der Quartana — bei weitem nicht alle Parasiten zur Sporulation. Eine grosse Zahl der Tertianparasiten bleibt steril. Diese unfruchtbaren Elemente werden gewöhnlich so gross oder grösser, wie die zur Fortpflanzung gelangenden Parasiten; in ihnen bleibt jedoch das Pigment lebhaft beweglich. Laveran hält sie für „hydropisch, in Degeneration begriffen". Sie können noch Stunden nach dem Anfall und selbst an den fieberfreien Tagen im Blute sichtbar sein. Der Sporulationsact entspricht auch bei der Tertiana dem Fieberparoxysmus. Golgi zeigte, dass schon etwa 3 Stunden vor dem Schüttelfrost die Temperatur anzusteigen beginnt und dass dann bereits die ersten Sporen im Blute sich zeigen; zur Zeit des Schüttelfrostes aber sind sie am zahlreichsten. Bei den erwachsenen Tertianparasiten beobachtet man oft Geisselbildung; Kruse hält diesen Vorgang gleichfalls für Degeneration.

Der Tertianparasit macht typische Tertiana (1010101), 2 Generationen desselben können eine falsche Quotidiana, eine sogen. Tertiana duplex erzeugen (1212121); mehrere Generationen, die nicht um 24 Stunden auseinander liegen, machen irreguläres Fieber.

3. Der Quotidianparasit. Der Beginn des Entwicklungscyclus, welcher im Ganzen 24 Stunden in Anspruch nimmt, ist gleich dem der anderen Parasiten. Die Jugendform, pigmentlos, aus Plasmaleib und Kern bestehend, inficirt das rothe Blutkörperchen. Der Parasit bewegt sich lebhaft und ist hieran öfter erkennbar, während er durch seinen sehr zarten Contour und seine Farbe, die nur wenig blasser als die des Blutkörperchens ist, sich kaum von diesem abhebt. Nach der Blutentnahme verliert der Parasit bald seine Beweglichkeit, spätestens etwa nach 1 Stunde.

Man sieht dann einen weisslichen Ring sich bilden mit röthlichem Centrum. Durch eine Ausbuchtung an einer Stelle der Peripherie wird der Ring häufig einem Siegelring ähnlich. Mannaberg glaubt, dass diese Formen den rothen Blutkörperchen nur fest aufliegen, nicht endoglobulär sind; der röthliche Fleck in der Mitte ist nach ihm durch Verdünnung des Plasma und Durchscheinen des darunter liegenden rothen Blutkörperchens bedingt. Die Ringform kann wieder in die amöboide zurückkehren. Der amöboide Parasit wächst nicht erheblich, im ganzen nur bis etwa zu einem Drittel des rothen Blutkörperchens. Dabei setzt er ein sehr feines Pigment, das oft nur röthlich ist, an der Peripherie an; dasselbe bewegt sich wenig. Nach 24 Stunden concentrirt das Pigment sich in der Mitte oder am Rand zu einem dunklen, ruhenden Klumpen und der Parasit zerfällt noch innerhalb des rothen Blutkörperchens in kleinste Sporen (5—10). Diese Sporulation erfolgt nach Marchiafava und Celli nur in den inneren Organen des Körpers, fast gar nicht in dem peripherischen Blut. Man begegnet deshalb den Sporen reichlich im Blute, das der Milz entnommen ist, während man sie im Blute aus der Fingerbeere gar nicht oder nur vereinzelt antrifft. Die mit den Quotidianparasiten inficirten rothen Blutkörperchen schrumpfen, wobei sie eine Messingfarbe annehmen („Messingkörperchen"). Wo der Quotidianparasit einige Tage im Blute sich findet, treten stets die oben beschriebenen Laveran'schen Halbmonde mit ihren weiteren Formen, den spindelförmigen (cigarrenförmigen) Körpern und den Sphären, auf. Ueber die Art des Zusammenhangs dieser Formen mit den amöboiden Parasiten herrscht noch keine Einigkeit; wir haben den verschiedenen Anschauungen über Herkunft und Bestimmung der Halbmonde bereits kurz Ausdruck gegeben (S. 384).

Der Quotidianparasit macht typische Quotidiana oder, wenn er in mehreren Generationen vorhanden ist, Continua oder irreguläres Fieber. Vor den durch

Tertian- und Quartanparasiten ausgelösten Fiebern zeichnet sich das durch den Quotidianparasiten bedingte klinisch durch seine Malignität aus; es recidivirt hartnäckig, führt oft zu schwerer Anämie und zu anderen perniciösen Erscheinungen (Diarrhöen, Cachexie, Coma etc.). Die Recidive treten meist 8—14 Tage nach dem ersten Fiebercyclus auf. Für die Recidive werden vielfach die Halbmonde verantwortlich gemacht. Dieselben finden sich in der fieberfreien Zeit im Blute und sollen durch Segmentation oder echte Sporenbildung zur Bildung neuer amöboider Formen Anlass geben können. Dann wären die neuen Paroxysmen keine eigentlichen Recidive, sondern, wie Golgi es auffasst, nur der Ausdruck eines langintervallären Typus. Von anderer Seite wird dies bestritten und die Halbmonde als blosse Degenerationsformen aufgefasst, die zur Bildung neuer Individuen nichts mehr beitragen können. Richtig ist. dass bei ausschliesslichem Befund von Halbmonden und ihren Sphären im Blut gewöhnlich kein Fieber besteht. Andererseits deutet der Nachweis dieser Körper im Blute mit Sicherheit darauf hin, dass vor kurzem Fieber bestand, und mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass in einiger Zeit neue Anfälle auftreten werden.

Zu erwähnen ist schliesslich, dass es einen unpigmentirten Quotidianparasiten giebt (Marchiafava und Celli), der sich von dem gewöhnlichen Quotidianparasiten nur durch den vollständigen Mangel an Pigment unterscheidet. Derselbe bildet ebenfalls Halbmonde, diese aber haben Pigment. Das klinische Verhalten der Infection mit diesem pigmentlosen Parasiten ist von dem oben geschilderten bei Infection mit dem pigmentirten Quotidianparasiten in keiner Weise verschieden.

4. Der maligne Tertianparasit ist von Marchiafava und Bignami als besondere Species abgetrennt worden; er steht dem Quotidianparasiten sehr nahe, soll sich aber von ihm dadurch unterscheiden, dass sein Entwicklungscyclus 48 Stunden umfasst, dass er etwas grösser wird, als jener

(zur Zeit der Sporulation beträgt er $^1/_2$—$^2/_3$ des Blutkörperchens) und dass er über 24 Stunden hindurch unpigmentirt bleibt, um dann erst Pigment anzusetzen, ohne indess an Beweglichkeit dabei einzubüssen. Auch dieser Parasit bildet Ringformen und vor allem Halbmonde; er hat gewöhnlich 8—15 Sporen; die von ihm inficirten Blutkörperchen werden messingfarben, schrumpfen gern, hypertrophiren niemals. Durch diese letztgenannten Eigenschaften unterscheidet sich der Parasit von dem gewöhnlichen (Golgi'schen) Tertianparasiten, welcher übrigens auch in allen entsprechenden Stadien grösser und an Pigment reicher ist und grössere Sporen (14—20) bildet. Der maligne Tertianparasit erzeugt schwere Tertianaformen, dann eigenartige Curven mit ganz kurzen, oft nur wenige Stunden andauernden fieberfreien Intervallen und mit regelmässigen Pseudokrisen, schliesslich continuirliches oder irreguläres Fieber; allen von ihm erzeugten Fiebern aber kommt der auch dem Quotidianparasiten eigenthümliche maligne Charakter zu.

Mischinfection. Bei einer Reihe intermittenter Fieber finden sich mehrere der eben beschriebenen Parasitenarten gleichzeitig im Blute, so besonders häufig pigmentirte Quotidianparasiten neben unpigmentirten, nicht selten auch Quartan- neben Tertianparasiten. Golgi fand bei einem Fiebernden 3 Generationen des Quartanparasiten und 2 des Tertianparasiten. In der Fiebercurve kommen dann entweder die verschiedenen Componenten alle vollständig zum Ausdruck oder das Fieber ist ein unregelmässiges; es kommt aber auch vor, dass der Fieberverlauf nur der einen Parasitenart entspricht, die andere anscheinend ohne Effect bleibt.

Diagnose der Malariaparasiten (Methodik der Blutuntersuchung). Man entnimmt den Blutstropfen, wie zur gewöhnlichen Blutuntersuchung, aus dem Ohrläppchen oder der Fingerkuppe nach vorheriger Reinigung dieser mit Bürste und Seife, Sublimat, Alkohol und Aether. Objectträger und Deck-

gläschen müssen ganz besonders sorgfältig (mit Alkohol und Aether) gereinigt und getrocknet werden. Rathsam ist es, sie gar nicht mit den Fingern zu berühren, sondern stets mit Hülfe geeigneter Pincetten (Ehrlich) zu fassen. Man sticht mit der Lanzette ein, nimmt den hervortretenden Blutstropfen mit dem Deckgläschen ab und legt dieses einfach dem Objectträger auf. Besonders wichtig ist es, den Tropfen nicht zu gross zu nehmen. Die Blutkörperchen müssen nebeneinander, zerstreut daliegen; Anordnung in Geldrollen würde die Parasiten verdecken. Das Präparat wird dann frisch mit guter Oelimmersion betrachtet. Für längere Betrachtungsdauer wird zur Verhütung der Verdunstung der Rand des Deckgläschens mit Wachs umzogen; oder man betrachtet das feinvertheilte Blutströpfchen im hohlen Objectträger, an dessen Boden sich ein kleiner Tropfen Wasser befindet. Zur Anregung der amöboiden Bewegung empfiehlt sich der Gebrauch des heizbaren Objecttisches; im warmen Zimmer ist jedoch auch ohne solchen ein stundenlanges Beobachten möglich.

Auch für die Herstellung der Trockenpräparate ist es wichtig, einen recht kleinen Tropfen Blut zu nehmen. Das Deckgläschen wird dann schnell auf einem zweiten abgezogen und man lässt nun beide, vor Staub geschützt, an der Luft trocknen. Die getrockneten Präparate kommen zur Fixation 5—30 Minuten in eine Mischung gleicher Theile von absolutem Alkohol und Aether; dann werden sie zwischen Fliesspapier getrocknet und gefärbt und zwar entweder in nicht concentrirter wässriger Methylenblaulösung, darauf, nach Abspülung mit Wasser, in 2proc. alkoholischer (60 pCt.) Eosinlösung; oder aber man lässt beide Farbstoffe zu gleicher Zeit einwirken. Plehn empfiehlt für diesen Zweck folgende Mischung:

Concentrirte wässrige Methylenblaulösung 60
$^1/_2$procentige Eosinlösung (in 75proc. Alkohol) . . 20
Aqua destillata 40

In dieser Plehn'schen Lösung verbleibt das Präparat 5—10 Minuten; es wird dann in Wasser abgespült, getrocknet und in Xylolcanadabalsam betrachtet. Die hämoglobinhaltigen Blutzellen sind dadurch roth gefärbt, der Plasmaleib der Parasiten mehr oder weniger intensiv blau. Zur raschen Orientirung genügt auch eine einfache Behandlung mit wässrigem Methylenblau. Für besondere Untersuchungen und zur Aufklärung feinerer Structurverhältnisse sind eine grosse Anzahl von Fixations- und Färbemethoden angegeben worden. Für die Untersuchung zu diagnostischen Zwecken reicht die Betrachtung des frischen Präparates und die Färbung nach der angegebenen Methode vollauf aus.

Betreffs der diagnostischen Verwerthung des Befundes sei Folgendes bemerkt. Die Gegenwart auch nur eines einzigen zweifellosen Malariaparasiten stellt die Diagnose sicher. Für den negativen Befund aber kommt in Betracht, dass sich nach Einwirkung des Chinins bisweilen keine Parasiten im Blute finden, ferner, dass dieselben bei ganz frischer Infection, während der ersten Krankheitstage also, manchmal fehlen. Der negative Befund einer einzelnen Untersuchung kann darum nichts entscheiden, auch wenn eine grosse Reihe von Präparaten durchmustert ist. Es müssen wiederholte Untersuchungen, am besten 3—10 Stunden vor dem Paroxysmus, wenn die Parasiten also zu ihrer Höhe entwickelt sind, stattfinden.

Für die Beurtheilung der Parasitenart und für die Prognose ist vor Allem die Entscheidung wichtig, ob Halbmonde und deren Spindeln resp. Sphären vorhanden sind. Die Merkmale derselben sind oben angegeben. Die Diagnose der Species, sowie die Entscheidung, ob verschiedene Generationen von Parasiten vorhanden sind, verlangt natürlich fortgesetzte, nach einer Reihe von Stunden zu wiederholende Untersuchungen. Die Beurtheilung frei im Blute sich bewegender Theile ist eine ziemlich schwierige;

hier ist zu mancherlei Verwechslungen Anlass gegeben. Die parasitäre Natur der in rothe Blutkörperchen eingeschlossenen Gebilde dagegen wird leichter erkannt. Besonders das Vorhandensein von Pigment ist hier von Bedeutung; nur die pigmentfreien Jugendformen können Schwierigkeiten bereiten, sie sind im lebenden Präparat leicht mit Vacuolen des rothen Blutkörperchens zu verwechseln. Entscheidend ist hier die Structur, die besonders im gefärbten Präparat nicht übersehen werden kann (Kern); die Vacuolen der Blutscheiben sind structurlos.

Erklärung der Malariasymptome aus dem Parasitenbefunde. Die Parasiten der Malaria finden sich ausschliesslich im Blute, auch in den Organen trifft man sie nur innerhalb der Capillaren. Die altbekannte Melanämie der Malariakranken erklärt sich aus der Umwandlung des Hämoglobins in das Melanin innerhalb der Parasiten. Das Melanin wird bei der Sporulation frei, es schwimmt im Plasma und wird von Leucocyten aufgenommen. Auch für die Anämie, die mit der Malaria einhergeht, bietet die Infection der Blutkörperchen durch die Parasiten eine directe Erklärung; die inficirten Blutscheiben gehen ja bei der Entwicklung des Parasiten zu Grunde. Daneben scheint aber auch eine Schädigung der nichtinficirten Blutkörperchen durch ein im Blutplasma gelöstes Parasitengift vor sich zu gehen. Eine chemische Giftwirkung der Parasiten ist freilich noch nicht sichergestellt; wahrscheinlich gemacht ist sie durch den Nachweis, dass Harn und Schweiss Malariakranker, die beide die Parasiten selbst nicht enthalten, für Kaninchen giftig sind und dieselben zu tödten vermögen. Das Vorhandensein eines Giftes ist auch zur Erklärung des Fieberanfalles nöthig. Der Paroxysmus setzt stets ein mit der Sporulation, mit dem Zerfall also der vollentwickelten Parasiten. Man nimmt allgemein an, dass dabei gleichzeitig mit den Sporen ein Gift frei wird, welches sich ins Blut ergiesst und das Fieber auslöst. Die Malaria wäre danach eine Protozoensepsis, die mit der gewöhnlichen

Bakteriensepsis Analogien besässe. Die Giftwirkung würde dann auch die anderen Symptome, die Diarrhöen, die Dyspnoe, Ecchymosen, vor allem die nervösen Symptome, zwanglos erklären. Die Knochenschmerzen werden gewöhnlich auf die gesteigerten Ansprüche an das blutbildende Knochenmark zurückgeführt und mit denen der Leukämie in Parallele gestellt. Coma kann durch die Verstopfung von Gehirngefässen mit den Parasiten selbst, die in einigen Fällen mikroskopisch nachgewiesen ist, verursacht werden.

Infectionsmodus der Malaria. Die Züchtung der Malariaparasiten ist bisher nicht geglückt. Auch die Uebertragung der Krankheit auf Thiere ist, bei so zahlreichen Thierarten sie auch versucht wurde, noch niemals gelungen. Das einzige Resultat, dass in dieser Hinsicht erzielt wurde, ist, dass man die Parasiten in Blutegeln, die Malariakranken angesetzt waren, 48 Stunden am Leben bleiben sah (Rosenbach). Man kennt die Malariaparasiten nur als Blutparasiten des Menschen; es ist bisher keinerlei Vorstellung darüber möglich, wo und in welcher Gestalt sie ausserhalb des menschlichen Körpers sich aufhalten. Deshalb sind auch unsere Kenntnisse über den Modus der Malaria-Infection, die hauptsächlich auf Empirie beruhen, nicht sehr weitgehende. Die Malaria kann vom Menschen auf den Menschen durch das Blut übertragen werden. Gerhardt hat dies zuerst durch subcutane Injection von Malariablut erwiesen, später ist die Infection mit dem Blut Malariakranker wiederholt durch subcutane und intravenöse Injection erzielt worden. Die Malaria ist aber keine contagiöse Krankheit, sie geht vom Menschen auf den Menschen unter natürlichen Verhältnissen nicht über. Es wäre dies ja auch nur möglich, wenn Blut vom Kranken auf ein anderes Individuum gelangte, und dazu dürfte nur sehr selten Gelegenheit gegeben sein. In den Secreten und Excreten Malariakranker finden sich die Parasiten nicht. In dem Inhalt der Herpesbläschen, die die Malariakranken

oft zeigen, scheinen Parasiten vorhanden zu sein; wenigstens liess sich mit dem Bläscheninhalt die Malaria überimpfen.

Die Malariaparasiten müssen aber doch in der Natur vorhanden sein, sie müssen in gewissen sumpfigen Gegenden, in denen die Krankheit endemisch ist und zu gewissen Zeiten epidemisch sich ausbreitet, in irgend einer Gestalt in Luft, Boden oder Wasser leben. Zumeist wird angenommen, dass die Keime eingeathmet werden; andere halten daran fest, dass sie mit dem Trinkwasser aufgenommen werden. Die Uebertragung durch Insectenstiche ist theoretisch möglich, sie wird auch von einzelnen Autoren angenommen, bewiesen ist sie jedoch nicht.

Die Incubation dauert in der Mehrzahl der Fälle 8 bis 14 Tage; es sind aber Infectionen bekannt, in denen erst nach Monaten die Krankheit zum Ausbruch kam, und andere, in denen die Incubation nur 1—2 Tage oder gar nur Stunden betrug. Diese Differenzen mögen sich aus der Menge der inficirenden Keime und aus der individuell verschiedenen Disposition der Inficirten erklären. Dass der Keim in einer Gestalt aufgenommen würde, die im Körper erst längerdauernde Veränderungen durchmachen muss, um zum wirksamen Malariaparasit zu werden, dagegen sprechen die Fälle von kurzer Incubationsfrist.

Chininwirkung und Spontanheilung der Malaria. Laveran bereits stellte fest, dass ein Zusatz selbst sehr verdünnter Chininlösung zu dem Blutpräparat die amöboiden Bewegungen der Parasiten sofort zum Stillstand bringt. Auch innerhalb des menschlichen Organismus erleiden die Parasiten nach Verabreichung von Chinin sichtbare Veränderungen; sie verlieren an Beweglichkeit und degeneriren, bei vielen vollzieht sich die Sporulation nicht in der normalen Weise. Am empfindlichsten sind nach Golgi gegen Chinin die Sporen, etwas weniger empfindlich die reifen Formen vor Beginn des Segmentationsvorganges, noch weniger die endoglobulären, jüngeren Formen. Als ganz unempfindlich gegenüber dem Chinin wird die Reihe der Halbmondkörper

betrachtet. Die durch Chinin veränderten Parasiten werden als „Chininformen" beschrieben. Allgemein wird angenommen, das dass Chinin ein specifisch tödtliches Gift für die Malariaparasiten ist (Binz). Das Chinin wirkt sicher curativ, nach einigen Autoren soll es auch, in kleinen Dosen gegeben, prophylactisch von Nutzen sein.

Für die Selbstheilung der Malaria zieht Metschnikoff in erster Reihe die Phagocytose zur Erklärung heran. Wahrscheinlich spielt dieselbe eine nicht unwesentliche Rolle; daneben kommen aber sicher noch andere Factoren in Betracht. Eine Reihe normal entwickelter Parasiten kommt, wie oben erwähnt, regelmässig bei jeder Malaria nicht zur Sporulation. Die steril gebliebenen Elemente sind noch 24—48 Stunden im Blute sichtbar und gehen dann zu Grunde. Worauf dies Unfruchtbarbleiben beruht, ist nicht erkennbar. Es kann dasselbe aber, wenn grössere Mengen der Parasiten nicht zur Fortpflanzung gelangen, sehr wohl zur Heilung mitwirken. Dann soll auch das Fieber selbst, ähnlich wie bei den Bakterienkrankheiten, einen schädigenden Einfluss auf die Parasiten ausüben.

Leydenia gemmipara Schaudinn.

Im Anschluss an die Protozoen der Dysenterie und der Malaria muss noch eines Fundes Erwähnung gethan werden, den v. Leyden in der steril gewonnenen Ascitesflüssigkeit zweier Krebskranken gemacht hat. Es handelt sich um eine Amöbe, die der Entdecker in Gemeinschaft mit dem Zoologen Schaudinn näher untersucht hat. Dieselbe ist kuglig oder unregelmässig gestaltet, 3—36 μ gross; sie bewegt sich an heissen Tagen ohne Anwendung des heizbaren Objecttisches 4—5 Stunden lang. Das Ektoplasma schickt Pseudopodien aus, an deren Bildung das Entoplasma aber auch bald Theil nimmt. Letzteres besitzt wabigen Bau, enthält gelbliche

lichtbrechende Körner, vielleicht Hämoglobin, das von dem Umfliessen und Einschliessen rother Blutkörperchen durch die Fortsätze herrührt; weiter trifft man im Entoplasma Vacuolen, Nahrungsreste, krystallähnliche Excretkörner. Unter den Vacuolen fällt eine pulsirende auf, die sich etwa alle 15 Minuten contrahirt. Der Kern ist etwa $^1/_5$ so gross wie die ruhende Amöbe. Die Pseudopodien nahe gelegener Individuen vereinigen sich sehr häufig und dadurch entstehen Plasmodien bis zu 40 Exemplaren. Die Vermehrung geschieht durch Theilung oder Knospung. Leydenia gehört zu den Rhizopoden. Ueber ihre ätiologische Bedeutung spricht sich v. Leyden noch sehr reservirt aus.

Anhang.

I. Bakteriologische Untersuchung von Boden, Luft und Wasser.

Luft und Boden spielen bei der Uebertragung der Krankheiten zwar nicht jene überwiegende Rolle, welche die ältere Pathologie ihnen zuschrieb (S. 163 und 188); allein häufig genug wirken sie, wie wir in den vorstehenden Capiteln zeigen konnten, als die Uebermittler der Krankheitskeime. Die bakterioskopische Untersuchung von Luft und Boden wird von dem Hygieniker häufig gefordert, wenn es sich darum handelt, die Brauchbarkeit eines Bodens zu irgendwelchen öffentlichen Anlagen festzustellen; im Einzelfalle kann sie aber auch Aufgabe des Arztes werden, wenn der Verdacht einer Beziehung bestehender Krankheiten zu Boden oder Luft vorliegt.

Von weit grösserer Bedeutung für die Entstehung der Infectionskrankheiten ist das Wasser, auf dessen wesentlichen Antheil am Ausbruch von Epidemien wir S. 164 und S. 187 hinzuweisen Gelegenheit hatten. Die bakteriologische Untersuchung des Wassers wird häufig Pflicht des Arztes.

Boden.

Methodik der Untersuchung. Man entnimmt mit einem sterilisirten Platinlöffel von bestimmtem Gehalt (ca. $^1/_{50}$ ccm) eine Probe der zu untersuchenden Erde und giesst damit ein

Esmarch'sches Gelatinerollröhrchen, in dem später die Zahl der aufgegangenen Colonien und ihre Art direct unter dem Mikroskop bestimmt wird. Gewöhnliche Platten kann man ebenfalls anfertigen; nur muss man, damit nicht ein Theil der Erdbröckelchen beim Ausgiessen im Reagensglase zurückbleibt und das Resultat der Zählung dadurch ein ganz unsicheres wird, besondere Sorgfalt auf gleichmässige Vertheilung legen. Man sterilisirt dazu Reibschale und Pistill und verreibt darin 1 g Erde, die mit der 10fachen Menge steriler 0,6 proc. Kochsalzlösung verdünnt ist. Mittelst einer geaichten Platinspirale wird dann eine bestimmte Menge entnommen und in gewöhnlicher Weise damit Gelatineröhrchen (mit 3 oder 4 Verdünnungen) beschickt.

Um Erde aus tieferen Schichten zu gewinnen, bedient man sich eines von C. Fränkel angegebenen verschliessbaren Bohrers, den man durch eine bestimmte Drehung in der gewollten Tiefe öffnen und dann mit Erde gefüllt, geschlossen wieder heraufbringen kann.

Durch diese Methoden erhält man jedoch nur einen Ueberblick über die im Boden vorkommenden aeroben Bakteriensorten; da aber anaerobe Mikroorganismen im Boden, namentlich in gedüngter Gartenerde in nicht geringer Menge vorkommen, so ist es rathsam, bei bakteriologischen Bodenuntersuchungen stets auch anaerobe Platten anzulegen. Kommt es nur darauf an, eine bestimmte Bakterienart aus dem Boden zu isoliren, so greift man, wenn dieselbe pathogen ist, zum Thierexperiment. Besitzt das gesuchte Bakterium resistente Dauerformen, so kann man die Bodenprobe in Wasser vertheilen, längere Zeit auf 80—90° erhitzen und dann erst Platten giessen.

Bakteriengehalt des Bodens. Die oberflächlichen Schichten des Bodens, sogar des unbebauten, weisen grosse Mengen von Bakterien auf, etwa 100000 Keime im Cubikcentimeter und darüber. Je weiter man in die Tiefe vordringt, desto ärmer an Bakterien wird der Boden und wenn es sich nicht um groben Kies handelt, enthält er bei $^3/_4$—$1^1/_4$ m Tiefe, also

im Grundwassergebiete, bereits keine Keime mehr. Der poröse Boden filtrirt die Luft ebenso, wie Flüssigkeiten, in absolut zuverlässiger Weise. Dies ist natürlich in solchen Terrains nicht der Fall, wo Spalten oder Risse irgend welcher Provenienz vorhanden sind.

Man findet im Boden vorwiegend Bacillen. Besonders oft züchtet man aus dem Boden an unschuldigen Mikroben den Heubacillus, Kartoffel- und Wurzelbacillus (s. S. 416). Die Bakterien des Bodens haben die Aufgabe, die organische Substanz, deren Leben erloschen ist, zu zerlegen und aus ihr das Material zu liefern, aus dem neue organische Stoffe (Pflanzen) sich bilden. Der Kohlenstoff der organischen Substanz wird zu Kohlensäure, ihr Stickstoff zu Ammoniak, ihr Wasserstoff zu Wasser. Bestimmte Bodenbakterien oxydiren den Ammoniak in Nitrit (ferments nitreux, Nitrosobakterien), andere die Nitrite zu Nitraten (ferments nitriques, Nitrobakterien); den ganzen Vorgang der Umwandlung des organischen Stickstoffs in Salpetersäure bezeichnet man als Nitrification, Diese Umwandlungsprocesse, die durch die Bakterienflora des Bodens hervorgerufen werden, sind für die Pflanzenwelt absolut unentbehrlich. Bringt man Pflanzen in einen Boden, der alle nöthigen Nahrungsbestandtheile enthält, aber künstlich sterilisirt, bakterienfrei gemacht ist, so entwickeln sie sich nur unvollkommen und fangen bald an abzusterben (Duclaux). Hervorzuheben ist, dass diese nitrificirenden Bakterien auch in Culturen fortkommen, die keine Spur organischer Kohlenstoffverbindungen enthalten, dass sie also ihren Kohlenstoffbedarf direct aus der Kohlensäure, ohne Hülfe von Chlorophyll und Licht, zu entnehmen vermögen.

In den oberflächlichen Schichten des Bodens sind neben den Bacillen viele Dauersporen vorhanden, die zum Theil ausserordentlicher Widerstandsfähigkeit sich erfreuen und eine 4—5stündige Einwirkung des strömenden Wasserdampfes aushalten. Es müssen also günstige Bedingungen für die Sporenbildung in der oberflächlichen Zone des Bodens vorhanden sein. Vielleicht ist der Umstand von Bedeutung, dass die ein-

zelnen Bodentheilchen von einer capillaren Flüssigkeitsschicht umgeben und dadurch vor dem Austrocknen geschützt sind. Für die Milzbrandbacillen ist der Nachweis erbracht worden, dass dieselben in Culturen, die mit porösen Bodenpartikelchen vermischt sind, viel schneller und energischer sich zur Sporulation anschicken, als sonst. Die Milzbrandsporen bleiben im Boden, in dem secirte Thiercadaver vergraben wurden, jahrelang infectionstüchtig. An pathogenen Bakterien enthält die bebaute gedüngte Erde ausserdem häufig den Bacillus des Tetanus und den des malignen Oedems.

Die Malariaparasiten müssen sich ebenfalls — wenigstens sprechen hierfür zahlreiche klinische Thatsachen — im Boden bestimmter Gegenden aufhalten; jedoch ist ihr Nachweis in demselben bis jetzt nicht geglückt. Andere Infectionserreger sind bisher im Boden nur dann gefunden worden, wenn nicht allzulange Zeit vorher die betreffenden Bakterien an jene Stellen mit den Krankheitsproducten (Dejectionen von Cholera- oder Typhuskranken u. s. w.) gebracht worden waren. Typhusbacillen, $1/2$ Meter tief verscharrt, behalten ihre Entwicklungsfähigkeit unter günstigen Umständen $5\frac{1}{2}$ Monate, vielleicht noch länger.

Im Grossen und Ganzen darf man sagen, dass pathogene Keime auf und in der Bodenoberfläche bei hoher Aussentemperatur sich vermehren können, dass sie aber für gewöhnlich durch die Concurrenz der Saprophyten erdrückt werden. In den tieferen Schichten finden sie noch viel weniger die Bedingungen zum Wuchern.

Das Begraben der Leichen von Individuen, die an Infectionskrankheiten gestorben sind, giebt wohl kaum Anlass zu Ansteckungen. Die mitvergrabenen Bakterien werden durch die Saprophyten verdrängt und wenn auch einzelne, wie die Tuberkelbacillen, sich Monate, vielleicht Jahre lang erhalten können, so ist doch die Gelegenheit, dass sie von der Tiefe auf die Bodenoberfläche oder ins Grundwasser verschleppt werden, im Allgemeinen nur spärlich gegeben.

Luft.

Methodik der Luftuntersuchung. 1. Verfahren von Hesse. Ein 70 cm langes, 3,5 cm breites Glasrohr wird sterilisirt und mit Gelatine beschickt, die genau, wie beim Esmarch'schen Röhrchen, unter der Wasserleitung an die Wandungen des Rohrs durch Rollen gleichmässig vertheilt wird. Durch den Apparat wird dann Luft vermittelst eines Aspirators durchgesogen, ein Liter in 2—4 Minuten. Bei diesem langsamen Durchströmen fallen die Luftkeime auf die Gelatine nieder, auf der sie später zu Colonien heranwachsen. Diese Methode gestattet nur die Untersuchung relativ kleiner Luftquantitäten (10—20 Liter).

2. Verfahren von Petri. Ein 3 cm dickes Sandfilter, welches durch 2 Drahtnetze gestützt ist, wird in ein 1,5 bis 2 cm weites, kurzes Glasrohr eingeklemmt; man sterilisirt das Ganze und lässt nunmehr Luft in raschem Strome hindurchströmen. Der Sand, der ein Korn von $^1/_4$—$^1/_2$ mm Grösse haben soll, filtrirt mit aller Sicherheit sämmtliche in der Luft enthaltenen Keime. Nachdem 50—100 Liter Luft durchgesaugt, bringt man das ganze Filter in verflüssigte Gelatine oder Agar und fertigt Platten an. Zum Messen der Luftmenge dient eine Gasuhr.

3. Kommt es auf ein genaues quantitatives Arbeiten nicht an, so kann man einfach Gelatineplatten einige Zeit unbedeckt der Luft aussetzen und dann die darauf gefallenen Keime zu Colonien auswachsen lassen.

Bakteriengehalt der Luft. Ein Cubikmeter Luft enthält im Mittel 500—1000 Keime, darunter etwa 100—200 Bakterien. Weitaus die Mehrzahl der Keime bilden die Schimmelpilze, es folgen die Hefepilze und in letzter Linie erst kommen die Bakterien, die gewöhnlich nur durch Mikrokokken und Sarcinearten vertreten sind.

Die Zahl der Luftkeime ist in ausserordentlichem Maasse örtlichen und zeitlichen Schwankungen unterworfen. In

bewohnten Gegenden, wo immer Staub aufgewirbelt wird, ist die Luft reicher an Mikroorganismen, als in Einöden. Auf unbewohnten Bergen zeigt sich die Luft nahezu keimfrei. Ebenso auf hoher See; bei geringem Abstand vom Lande enthält die Seeluft Keime, die vom Lande her durch Luftströmungen dahin getragen wurden. Nach starkem Regen und im Winter ergiebt sich eine starke Verminderung der Luftkeime. In ruhiger Zimmerluft trifft man selbst in stark bewohnten Räumen (Krankensälen) verhältnissmässig wenig Keime. Sofort, nachdem Staub aufgewirbelt, steigt ihre Zahl enorm bis zu 16000 im Cubikmeter. Aber sehr rasch, nach $^1/_2$, höchstens 1 Stunde, setzen sich die meisten Bakterien, ihrer Schwere folgend, wieder auf den Boden und die Wände mit dem Staube ab und die Luft enthält dann beinahe nur noch die leichten Schimmelpilzsporen.

Quellen der Luftkeime, Luftinfection. Dass Schimmelpilzsporen in so grosser Zahl in der Luft vorhanden sind, ist dadurch erklärt, dass gewöhnlich die Fruchtträger der Schimmelrasen aus dem Mycel in die Höhe ragen und die Sporen infolgedessen durch den Luftstrom mit Leichtigkeit fortgetragen werden.

Bakterien gelangen häufig in die Luft mit den kleinen Fasern, die von Kleidern, Taschentüchern, Wäsche u. s. w. sich loslösen und in die Luft erheben.

Ueber die Möglichkeit einer Luftinfection haben die neuesten Arbeiten von Flügge und seiner Schule eine Fülle wichtiger Thatsachen gebracht, die wohl geeignet sind, unsere bisherigen Ansichten zu modificiren. Die frühere Annahme, dass aus Flüssigkeiten oder von feuchten Flächen keine Keime in die Luft gelangen, besteht nach Flügge nur so lange zu Recht, als die Flüssigkeitsoberfläche unbewegt, intact bleibt. Aber bereits ein mässiger Wind (4 Meter Geschwindigkeit in der Secunde) genügt, um von Wasserflächen, nassen Gegenständen und dergl. keimhaltige kleine Tropfen loszulösen. Die Bedingungen zu einem Uebergang feinster Tröpfchen aus Flüssigkeiten in die Luft sind vielfach gegeben. Im

Freien in sehr grossem Maassstabe in der Nähe des brandenden Meeres, von Mühlrädern u. s. w., in geringerem Maasse bei jedem Winde, der die Blätter der Bäume bewegt. Im geschlossenen Raume bilden sich nach Flügge häufiger, als man glaubt, kleine in die Luft übertretende Tröpfchen, beim Auf- und Umgiessen von Flüssigkeiten, beim Aufwaschen, beim Behandeln der nassen Wäsche, und — worauf besonderes Gewicht gelegt werden muss — beim Sprechen, Niesen, Husten. Diese Tröpfchen, keimhaltige wie keimfreie, werden, wie Flügge weiter nachgewiesen, von den minimalsten Luftströmungen auf ziemlich grosse Entfernungen fortgeführt, und zwar nicht allein horizontal, sondern auch vertical. Um die Verschleuderung solcher Tröpfchen beim Sprechen, Husten und Niesen zu beweisen, liess Flügge die Versuchspersonen eine Prodigiosusaufschemmung in den Mund nehmen. Die Versuche fielen alle positiv aus; die in mehreren Metern Entfernung aufgestellten Platten bedeckten sich mit den charakteristischen Colonien; nur bei ganz leisem und ruhigem Sprechen blieben sie steril.

Was die Ablösung angetrockneter Keime anbelangt, so kann dieselbe ebenfalls häufig stattfinden. Flügge fand, dass bei einer Luftbewegung von 1 Meter Geschwindigkeit das Fortführen feinsten Staubs bereits anfängt. Im Freien bewirken die verschiedenartigsten mechanischen Einwirkungen (Wagenräder, Fussgänger) die Loslösung kleinster Partikel, die dann vom Winde mit Leichtigkeit fortbewegt werden. In den Zimmern werden durch Erschütterung des Fussbodens, durch Hantiren mit Geräthen, Kleidern etc. Staubmassen und Fasern aufgewirbelt. Die kleinsten dieser schwebenden keimhaltigen Stäubchen aber werden, wie Flügge gezeigt, in horizontaler Richtung bereits durch minimale Luftströme von 0,2 mm, in verticaler durch solche von 0,3—0,4 mm in der Secunde fortbewegt. Im Verfolg seiner Experimente ist es Flügge gelungen, am Beispiele des Prodigiosus die Verbreitung der Staubkeime an alle möglichen Stellen eines geschlossenen Zimmers nachzuweisen. Von rauhen Flächen wird

keimhaltiger Staub selbst durch die stärksten Winde nicht vollständig entfernt. Das vielfach geübte Lüften inficirter Kleider erfüllt daher den gewollten Zweck nicht vollständig.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse spricht Flügge die Ansicht aus, dass bei allen Infectionskrankheiten eine Luftinfection durch kleinste, von flüssigen Ansteckungsquellen losgerissene Tröpfchen zu Stande kommen kann. Bei Cholera und Typhus wird dies nur selten, z. B. beim Verspritzen von verseuchtem Wasser, beim Reinigen der Wäsche und dergl. m. der Fall sein. Die Hauptrolle spielt bei diesen Affectionen die Contactinfection, die Verbreitung durch Trinkwasser, Nahrungsmittel etc. Bei den ansteckenden Krankheiten der Nase, des Rachens und der Athmungsorgane jedoch muss die Möglichkeit der Uebertragung durch verschleuderte Tröpfchen mehr wie bisher ins Auge gefasst werden. Bei Diphtherie, Influenza, Keuchhusten, Pneumonie und Phthise gelangen durch Husten, Niesen, lautes Sprechen mit Keimen beladene Tröpfchen in die Luft, die durch minimale Luftströme fortbewegt werden und im ruhigen Zimmer nachweislich bis zu 5 Stunden schwebend in der Luft sich halten können.

Bei der Luftinfection durch trockene Stäubchen kommen in der Hauptsache nur die feinsten, durch jede Luftbewegung transportirbaren Partikelchen in Betracht. Auf diese Weise werden selbstverständlich nur solche Affectionen übertragen, deren Erreger in getrocknetem Zustande noch lebensfähig bleiben. Für die acuten Exantheme, die man auch von Alters her als Krankheiten mit flüchtigem Contagium bezeichnet, muss eine derartige Möglichkeit angenommen werden.

Die Phthise soll, wie bisher allgemein angenommen wurde, durch Einathmung des entleerten, eingetrockneten und verstäubten tuberkelbacillenhaltigen Sputums verbreitet werden. Flügge bekämpft diese Ansicht. Es ist nie recht gelungen, Thiere durch Inhalation von trocknem phthisischen Sputum zu inficiren; und dann scheinen die Tuberkelbacillen

in kleinsten Stäubchen überhaupt gar nicht transportabel zu sein.

Flügge warnt übrigens selbst davor, ins andere Extrem zu verfallen und die Gefahr der Ansteckung durch verspritzte Tröpfchen allzusehr in den Vordergrund zu stellen oder sie gar als die einzige Infectionsquelle anzusehen. Die Ansteckung mit Tuberculose hängt von einer grossen Anzahl von Factoren ab, von dem Verhalten der Umgebung des Patienten, von der Anwesenheit der Tuberkelbacillen im Mundsecret, das viel leichter zur Bildung feinster Tröpfchen führt, als das eigentliche zähe Sputum, und von anderen Momenten mehr.

Wasser.

Methodik der Untersuchung. Das zu untersuchende Wasser wird in sterilisirten Erlenmeyer'schen Kölbchen aufgefangen und möglichst sofort verarbeitet. Wartet man auch nur einige Stunden mit der Untersuchung, dann haben sich die anspruchslosen saprophytischen Bakterien, die im Wasser wohnen, bereits vermehrt und die Zählung der Wasserkeime giebt keine zuverlässigen Resultate mehr. Kommen die zu untersuchenden Wasserproben von auswärts, dann muss das Wasser in sterilisirten, mit Glasstopfen versehenen Flaschen und in Eis verpackt versandt werden. Bei der Wasserentnahme hat man darauf zu achten, dass das Material, welches man zur Untersuchung verwenden will, nicht im Brunnen- oder Wasserleitungsrohr stagnirt hat. Man lässt deshalb erst etwas Wasser ablaufen. Von der entnommenen Probe misst man mit sterilisirten Pipetten 1, $^1/_2$ und $^1/_4$ ccm Wasser ab, bringt sie in verflüssigte Gelatine und giesst damit Platten. Stark verunreinigte Wässer muss man mit sterilisirtem anderen Wasser verdünnen und darf nur $^1/_{10}$, $^1/_{100}$ und $^1/_{1000}$ ccm verarbeiten. Vor Einführung der Pipetten schüttelt man die Probe tüchtig um, da die Bakterien bald,

ihrer Schwere folgend, auf den Boden sinken. Man wendet bei der Wasseruntersuchung häufig noch die alten Koch'schen Platten an, weil diese besser, als die Petri'schen Schalen gestatten, die Gelatine in möglichst gleichmässiger Schicht auszugiessen. Sind die Platten herangewachsen, so untersucht und zählt man die Colonien, bei starker Entwicklung vermittelst eines Zählapparates (einer Glasplatte mit eingekratzten Quadraten). Man rechnet aus, wie viele Keime auf den Cubikcentimeter Wasser kommen, und untersucht, wie viele und welche Arten vorhanden sind.

Bakteriengehalt des Wassers. Quellwasser ist an der Stelle, wo die Quelle dem Boden entspringt, keimfrei, ebenso das Grundwasser. Wir haben oben erwähnt, dass auch das Bodengebiet des Grundwassers keine Bakterien mehr aufweist. Im Cubikcentimeter enthält nach den besten Untersuchungen reines Leitungs- und Quellwasser durchschnittlich 2—50 Bakterien, ein reiner Pumpbrunnen 100—200—500 Keime, unfiltrirtes Wasser reingehaltener Flüsse 6000—20000, filtrirtes Flusswasser 50 bis 200, verunreinigte Brunnen bis 100000 Keime, ebensoviel die Flusswasserleitungen bei Störungen des Filterbetriebes; Kanalwasser oder stark verunreinigte Flussläufe enthalten 2—40 Millionen Keime im Cubikcentimeter (Flügge).

Im Sommer und nach starkem Regen nimmt der Bakteriengehalt des Wassers zu.

Die Wasserbakterien. Die wasserbewohnenden Mikroorganismen sind der Hauptsache nach Bacillen. Ein grosser Theil von ihnen verflüssigt die Gelatine, andere erzeugen unangenehm riechende Gase, wieder andere prachtvolle Farbstoffe. Von grossem Interesse sind die sog. typhusähnlichen Wasserbakterien (S. 415) und die Wasservibrionen, welche in manchen Punkten Aehnlichkeit mit den Kommabacillen der asiatischen Cholera besitzen (s. S. 417)

Von pathogenen Bakterien sind im Wasser wiederholt die Typhusbacillen und die Choleravibrionen an-

getroffen worden. Die Methodik der Züchtung dieser Bakterien aus dem Wasser haben wir bereits bei Typhus (S. 173) und Cholera (S. 193) besprochen. Hier sei nur kurz wiederholt, dass man durch den Zusatz von 1 pCt. Pepton und $^1/_2$ pCt. Kochsalz das zu untersuchende Wasser selbst zum Nährboden gestaltet und auf diese Weise grosse Mengen des Materials verarbeiten kann, während man bei früheren Untersuchungen mit dem Bruchtheil eines Tropfens sich begnügte, wobei natürlich die pathogenen Keime sehr leicht übersehen werden konnten.

Die saprophytischen Wasserbakterien vermehren sich im Wasser in unbegrenzter Weise. Für die pathogenen Bakterien dagegen ist zwar oft die Conservirungsmöglichkeit, doch nur selten die Gelegenheit zur Proliferation im Wasser gegeben. Es gehört hierzu eine günstige Aussentemperatur (Sommer), ferner feste Partikel von pflanzlicher oder thierischer Herkunft, an denen die Bakterien haften, die ihnen als Nährboden dienen und sie zugleich vor der Concurrenz der Saprophyten schützen. Die Erreger des Typhus und der Cholera scheinen sich im gewöhnlichen Wasser Tage und selbst Wochen lang zu halten. Von einzelnen Autoren wird für die Choleravibrionen im Wasser sogar eine anfängliche Vermehrung angenommen. In der Regel aber unterliegen die pathogenen Keime im Wasser früher oder später doch der Ueberwucherung durch die Saprophyten.

Selbstreinigung des Wassers. Die im Wasser sich aufhaltenden Mikroorganismen stammen von der Bodenoberfläche, aus der Luft, aus den Abwässern und der Kanaljauche der Städte, die in die Wasserläufe eingeleitet werden, von Aborten, die mit undichten Grundwasserbrunnen in Communication stehen u. s. w. Sehr in die Augen springend ist die Verunreinigung der Flüsse durch die Städte. Die Seine in Ivry z. B. enthält 32500 Keime im Cubikcentimeter; unterhalb von Paris in Asnières zählt man 12800000. Zum Glück r e i n i g e n s i c h d i e F l ü s s e, wenn nicht wieder frische Verunreinigungen eintreten, v o n s e l b s t (P e t t e n k o f e r). Die

Mikroorganismen setzen sich ab, sie werden zum Theil durch die im Wasser suspendirten Bestandtheile und mit den unlöslichen Erdverbindungen, die nach Entweichen der Kohlensäure aus den Bicarbonaten des Calciums und Magnesiums sich bilden, zu Boden gerissen; auch das Licht übt auf die im Wasser befindlichen Mikroorganismen bis zu einer Tiefe von ca. 2 Metern einen im hohen Maasse schädigenden Einfluss aus. Die organischen Substanzen des Wassers werden allmälig durch Bakterien und Algen verzehrt.

Wasserleitungsanlagen. Bei der practischen Verwerthung der bakteriologischen Wasseruntersuchung behufs Anlegen von Leitungen, Brunnen u. s. w. kommt es in erster Linie darauf an, festzustellen, ob das Wasser, welches man zur Benutzung heranziehen will, pathogene Bakterien enthält oder nicht. Trifft man in einem Wasser sehr viele Fäulnissbakterien (Proteus) oder das Bakterium coli commune, so soll dasselbe vom Gebrauch ganz ausgeschlossen werden; denn aus einem derartigen Befund geht mit Sicherheit hervor, dass ein unreiner Zufluss stattfindet. Auf die Zahl der vorhandenen Keime hat man früher ein sehr grosses Gewicht gelegt. Einige Schwierigkeit bildete dabei die Aufstellung einer Grenzzahl, oberhalb welcher ein Wasser nicht mehr als rein gelten sollte. Von einigen Autoren wurde diese Grenzzahl auf 100, von anderen auf 50, von anderen wieder auf 500 festgesetzt. Die absolute Zahl der in einem Wasser enthaltenen Keime hängt aber von so verschiedenartigen Factoren ab, dass an die Begutachtung eines Wassers bloss auf Grund der gefundenen Colonienzahl gar nicht zu denken ist. Man hat dann vorgeschlagen, den Hauptnachdruck auf die Anzahl der verschiedenen Arten zu legen. Eine grössere Menge von verschiedenen Species sollte gewissermaassen einen Indicator abgeben für die grössere Wahrscheinlichkeit des Hineingelangens von Verunreinigungen in das Wasser. Dieser Gedanke ist nicht ohne Berechtigung; zu grosse Bedeutung aber darf auch der Zahl der verschiedenen Arten im Wasser nicht beigemessen werden. Wir können uns der Thatsache

nicht verschliessen, dass die Bakteriologie für die hygienische Beurtheilung des Wassers bisher überhaupt nicht die Bedeutung hat, die man ihr anfangs zuschrieb.

Zur centralen Wasserversorgung grosser Gemeinwesen empfiehlt sich am meisten das bakterienfreie Quell- oder Grundwasser, wo solches in irgend genügender Menge vorhanden ist. Bei der Wahl der Wasserentnahmestelle ist darauf zu achten, dass nicht Ortschaften oder gedüngtes Land in der Nähe liegen. Stehen Quellen oder Grundwasser nicht zur Verfügung, so bleibt nichts anderes übrig, als Fluss- oder Seewasser zu verwenden, das naturgemäss oberhalb der zu versorgenden Städte entnommen wird. Dasselbe ist, wie oben ausgeführt, zahlreichen Verunreinigungen ausgesetzt und muss deshalb unbedingt vor dem Gebrauch einem Filtrationsprocess unterworfen werden. Dies geschieht vermittelst der Sandfiltration, die in grossen, cementirten, überwölbten Bassins vor sich geht. Die Brauchbarkeit der Sandfilter ist in den letzten Jahren besonders von C. Fränkel und Piefke studirt worden. Am Boden eines solchen Filtrirbassins sollen sich bis zur Höhe von 305 mm grosse Feldsteine befinden, auf diesen eine 102 mm hohe Schicht kleiner Feldsteine, dann 76 mm grober Kies, 127 mm mittlerer Kies, darauf 51 mm grober Sand und schliesslich 559 mm scharfer Sand. Filtrirende Eigenschaften besitzt eigentlich nur die Sandschicht. Bevor die Filtration beginnen darf, muss das Bassin 24 Stunden mit Wasser gefüllt stehen bleiben. Es bildet sich dadurch eine Decke von Sinkstoffen und ein schleimiger Ueberzug der Poren des Filters, die den wesentlichsten Factor bei der Reinigung des Wassers darstellen. Die Filtrationsgeschwindigkeit soll in der Stunde 100 mm nicht überschreiten. Absolut keimfrei arbeiten diese Filter nicht; das Wasser, welches sie liefern, enthält 50—200 Keime im Cubikcentimeter, die zum grösseren Theil allerdings aus den tieferen Filterschichten stammen. Der Betrieb kann durch Reissen der Filterdecke gestört werden, wenn der Filtrationsdruck, der ja bei zunehmender Ver-

schleimung des Filters steigen muss, zu hoch geworden. Das Filter muss deswegen von Zeit zu Zeit gereinigt werden. Ueberhaupt erfordert der Filterbetrieb eine unausgesetzte Ueberwachung. Täglich muss das Wasser eines jeden Filters bakteriologisch untersucht werden; sobald es mehr als 100 Bakterien im Cubikcentimeter enthält, soll es nicht zum Gebrauch zugelassen und das Filter erneuert werden.

Hausfilter zur Reinigung des Wassers im Hause selbst sind zahlreiche empfohlen worden; sie erfüllen aber alle sammt und sonders ihren Zweck nicht, da sie sehr bald von den Bakterien durchwuchert werden. Für den Haushalt macht man verdächtiges Wasser am einfachsten dadurch unschädlich, dass man es 5 Minuten (vom Sieden an gerechnet) kocht. Zu Brunnenanlagen nimmt man am zweckmässigsten die sog. Röhrenbrunnen, bei denen eine eiserne Röhre bis in das Grundwassergebiet, also in keimfreies Wasser, führt.

Eis. Das Natureis, welches im Winter von Flüssen oder Teichen gebrochen wird, enthält zahlreiche Bakterien, im Cubikcentimeter Schmelzwasser im Durchschnitt 2000, im Minimum 50, im Maximum 25000 Keime. Es leisten eben sehr viele Bakterienindividuen, unter anderen auch die Choleravibrionen, dem Einfrieren Widerstand; einzelne vermögen sich sogar bei dieser Temperatur noch zu vermehren (s. S. 5). Kunsteis aus destillirtem Wasser gewonnen, weist 0—10 Keime im Cubikcentimeter Schmelzwasser auf. Das destillirte Wasser an und für sich wimmelt zwar, sobald es einige Zeit gestanden hat, von Wasserbakterien; doch gehören diese zu den Arten, welche das Einfrieren nicht ertragen.

Künstliche kohlensäurehaltige Wässer sind selbst nach Monate langem Lagern oft noch sehr reich an Bakterien und das Experiment hat ergeben, das z. B. Typhusbacillen einige Tage bis Wochen in solchen Wässern sich lebend erhalten können. Es ist deshalb darauf zu halten, dass die künstlichen Wässer nur aus gutem Trinkwasser oder aus destillirtem Wasser bereitet werden.

Die hauptsächlichsten in Boden, Luft und Wasser vorkommenden Bakterien.

I. Bacillen.

1. Gelatine nicht verflüssigend.

a) Farbstoff bildend.

1. Bacillus aurantiacus. Kurzes, plumpes Stäbchen mit geringer Eigenbewegung. Auf Platten erscheint er in Form einer orangefarbenen, knopfartigen Auflagerung. In Gelatinestichculturen zeichnet er sich durch ein glänzendes, orangefarbenes Wachsthum aus. Charakteristisch ist sein Verhalten in Bouillon. Die Flüssigkeit selbst bleibt klar; auf der Oberfläche bildet sich ein Häutchen mit einzelnen, orangefarbenen Flecken, auf dem Boden sammelt sich ein etwas hellerer Satz an.

2. Bacillus constrictus. Wegen seines eigenartigen Aussehens nach der Färbung von Zimmermann so benannt. Die Stäbchen zeigen eine leichte Einschnürung zwischen den einzelnen zu ganz kurzen Ketten vereinigten Gliedern und erscheinen semmelartig. Das Aussehen der Colonien auf der Platte ist das von gekörnten Scheiben mit angefressenen Rändern. Die Farbe ist gelblichgrau bis hell schwefelgelb.

3. Bacillus fluorescens non liquefaciens. Zierliche, kurze, lebhaft bewegliche Stäbchen. Die Colonien auf Gelatine haben einen eigenartig perlmutterähnlichen Schimmer, der auch Fluorescenz zeigt. Auf Agar-Agar Wachsthum mit grünlicher Farbe. Beschrieben ist eine Abart als Bacillus fluorescens non liquefaciens immobilis, die durch das Fehlen der Beweglichkeit und der Geisselfäden unterschieden ist.

4. Bacillus fuscus. Die mittelgrossen, manchmal gekrümmten Stäbchen haben ihren Namen von dem dunkelbraunen Farbstoff, den sie in allen Nährmedien produciren. In Gelatinestichculturen bildet sich anfänglich eine Nagelcultur; der Knopf breitet sich aber später aus.

5. Bacillus rubefaciens. Feine Stäbchen aus zwei oder mehr Gliedern bestehend. Die Gelatineculturen haben eine blass rosarothe Färbung. Auf Kartoffeln zeigt sich das Substrat rosaroth gefärbt, während die Colonie selbst gelblichgrau bis braunröthlich erscheint.

6. Bacillus subflavus. Seine Culturen bilden einen blassgelben Farbstoff; auf Platten glänzen sie perlmutterartig. Am deutlichsten ist die Färbung bei Agar-Agar-Culturen. Die Stäbchen liegen

oft zu mehreren an einander gelagert und sind 2–4 Mal so lang als breit.

7. Bacillus brunneus. Die Colonien dieser kleinen unbeweglichen Bakterien zeichnen sich dadurch aus, dass sie in die Umgebung des Nährmediums einen braunen Farbstoff diffundiren lassen.

b) Keinen Farbstoff bildend.

8. Typhusähnliche Bacillen. (Weichselbaum). Man versteht hierunter eine Gruppe von beweglichen Bacillen, die in ihrem morphologischen, wie culturellen Verhalten dem Bacillus Eberth-Gaffky, resp. dem Bakterium coli commune nahestehen. Auf den Platten bekommt man ganz das Bild der Typhus- resp. Colicolonien (s. S. 161 und 110). Auf der Kartoffel zeigt sich bald ein brauner, bald ein gelber, bald ein kaum sichtbarer Belag; Milch wird zur Gerinnung gebracht; Traubenzucker von einzelnen Arten vergohren, von anderen nicht. Nitrosoindolreaction zum Theil positiv, zum Theil negativ. Es fehlt ihnen aber die pathogene Wirkung im Thierexperiment. Dass es sich in dieser Gruppe um eine Reihe von einander verschiedener Bakterien handelt, beweist der Umstand, dass man mit keiner dieser Bakterienarten gegen eine zweite zu immunisiren vermag. Auch der Versuch, mit dem Blutserum von Thieren, die gegen eine dieser Species immunisirt waren, Agglutination in der Cultur einer anderen Art hervorzurufen, ist stets fehlgeschlagen.

2. Gelatine verflüssigend.

a) Farbstoff bildend.

9. Bacillus arborescens. Ein schlanker Bacillus, der sehr häufig wellenförmige Fäden bildet; ohne Eigenbewegung; ausgezeichnet durch astähnliche Verzweigungen in den Gelatineplattenculturen und durch Irisiren der Colonien. Er bildet einen gelben bis gelbrothen Farbstoff, namentlich auf Kartoffeln.

10. Bacillus fluorescens liquefaciens. Ein dem Bacillus pyocyaneus sehr ähnliches bewegliches Bakterium. Es verflüssigt die Gelatine sehr schnell unter Bildung eines grüngelblichen Farbstoffes, der lebhaft fluorescirt; ganz typisch sind die Culturen auf Glycerin-Agar, das eine olivengrüne bis dunkel olivenbraune Färbung annimmt.

11. Bacillus rubidus. Seine Stäbchen sind mittelgross, lebhaft beweglich, in längeren Fäden angeordnet. Er producirt einen braunrothen Farbstoff, sowohl in Gelatine wie in Agar und auf Kartoffel-

culturen. Ausser der Farbenbildung hat er kaum etwas Charakteristisches.

12. Bacillus violaceus. Kleine, schlanke, lebhaft bewegliche Stäbchen, die auf Agar mittelständige Sporen bilden. Bei ihrem Wachsthum auf Gelatineplatten sieht man in dem verflüssigten Nährboden eine bläulich-violett gefärbte Bakterienmasse. Sehr intensiv ist die Farbstoffbildung auf Agar-Agar und Kartoffeln, wo die Farbe dunkelviolett, fast schwarz ist.

13. Bacillus viscosus. Ein dem Bacillus fluorescens liquefaciens sehr ähnliches Bakterium; von ihm aber dadurch unterschieden, dass es einen chocoladenfarbenen Ueberzug bildet.

14. Bacillus ianthinus. Beweglicher Bacill von mittlerer Grösse; sein Aussehen bei der Entwicklung auf Gelatineplatten wird gewöhnlich verglichen mit dem Aussehen eines auf die Platten gefallenen Tropfens Tinte. Er bildet auf allen Nährböden einen violetten Farbstoff.

15. Bacillus helvolus. Verschieden lange, bewegliche Stäbchen, die oft zu kurzen Fäden vereinigt sind. Dieselben produciren einen gelben bis schwefelgelben Farbstoff. Auf der Platte erscheinen die Colonien als kreisrunde, hellgelbe Scheiben, die in einem Verflüssigungstrichter liegen. Auf Agar-Agar bildet sich ein reichlicher Belag von intensiv gelber Farbe.

16. Bacillus prodigiosus. Sehr kleine Stäbchen (früher als Mikrokokkus prodigiosus oder Monas prodigiosa bezeichnet), oft in kleinen Ketten gelagert, von geringer Beweglichkeit, nicht selten in der Luft, seltener im Wasser, ziemlich häufig auf amylumhaltigen Nährböden (Brod, Kartoffeln), auf Fleisch und in der Milch vorkommend. Wächst auf allen Nährböden mit hellrother Farbe; am intensivsten ist diese auf der Kartoffel, die einen blutig rothen Rasen zeigt. Auf der Gelatineplatte tiefere kleine weisse Pünktchen und oberflächliche rundliche rothe Colonien mit unregelmässigem Rand. Die Gelatine wird sehr energisch verflüssigt. Auf Agar-Agar ein massiger dunkelrother Ueberzug, die Nährsubstanz selbst nicht verfärbt; bei Züchtung in Brüttemperatur verliert der Prodigiosus nach mehreren Generationen seine rothe Farbe. In den Culturen, besonders auf der Kartoffel, bildet sich neben dem rothen Pigment Trimethylamin (Geruch nach Heringslake). Milch gerinnt; zuckerhaltige Nährböden werden vergohren. Der Prodigiosus gedeiht auch bei Sauerstoffmangel, dann aber ohne die rothe Farbe. Er ist etwas pathogen, nach Einverleibung grosser Dosen gehen die geimpften Thiere unter Vergiftungserscheinungen zu Grunde. Der Name Prodigiosus stammt daher, dass das „Blutigwerden“ der sogenannten wunderthätigen Hostien auf eine Infection mit diesem Mikroorganismus zurückgeführt wird.



17. Andere farbstoffbildende, sich nur durch die Farbe ihrer Culturen auszeichnende Bakterien sind: B. ruber balticus, ruber aquatilis, caeruleus, pavoninus, amethystinus.

b) Keinen Farbstoff bildend.

18. Bacillus liquefaciens. Einer der verbreitetsten Wasserbacillen; seine Stäbchen sind lebhaft beweglich, oft zu kurzen Ketten von vier oder mehr Gliedern aneinandergelagert. Verflüssigt sehr schnell die Gelatine; auf der Platte in Schalenform, auf deren Grund eine graue Bakterienmasse lagert, in Stichculturen in Strumpfform mit erweitertem oberen Theil. Der Geruch der Culturen ist sehr unangenehm. Facultative Anaerobiose. In nitrathaltigen Nährböden entwickelt er salpetrige Säure.

Ebenfalls zu den Wasserbakterien gehören:

19. Bacillus liquidus. Kurze, plumpe, schwach sich bewegende Bacillen, die ebenfalls die Gelatine sehr schnell verflüssigen. In Röhrchen bedeckt sich die graue, verflüssigte Gelatine mit einem dünnen Häutchen, welches beim Schütteln zu Boden sinkt.

20. Bacillus aquatilis. Schlanke Stäbchen mit Eigenbewegung. Verflüssigen die Gelatine langsam, nach einigen Autoren gar nicht. Sie wachsen in Gelatineröhrchen auf der Oberfläche als kleine gelbliche Colonien, auf Kartoffeln mit spärlichem gelben Belag.

Im Boden und an gewissen Futtersorten haftend finden sich stets folgende Bakterien, die sich durch besonders resistenzfähige Sporen auszeichnen:

21. Wurzelbacillus. Grosse, dicke Bacillen mit abgerundeten Polen, die eine geringe Eigenbewegung besitzen. Mittelständige Sporen; Wachsthum nur bei O-Anwesenheit. Die weisslichgrauen Colonien bestehen aus einem Netz von fein verschlungenen Fäden. Sie verflüssigen die Gelatine. Auch in Stichculturen bilden sich Fäden und Fortsätze, es entsteht hier ein Bild, wie ein „umgekehrt aufgestellter Tannenbaum". Auf Agar-Agar zeigt sich ein Geflecht, welches an die Wurzelverzweigungen eines Baumes erinnert.

22. Bacillus subtilis (Heubacillus). Grosse, zierliche, bewegliche Stäbchen, die oft zu langen, geraden Fäden auswachsen. Der Bac. subtilis ist streng aerob und verflüssigt die Gelatine sehr schnell. Temperaturoptimum 30°, Minimum 10°, Maximum 45°. Auf Platten erscheint die helle, grauweisse Colonie von einem Strahlenkranze umgeben. Auf Agar-Agar ist das Wachsthum eigenartig; es zeigt sich eine steife, runzlige, leicht ablösbare Auflagerung. Der Heubacillus bildet mittelständige Sporen, die etwas breiter, aber erheblich kürzer sind, als die Mutterzellen. Fundort: In Luft, Wasser, Staub, Fäces, Heu u. s. w. Um ihn in Reincultur zu bekommen, schneidet man Heu in

kleine Stückchen, übergiesst diese in einem Erlenmeyer'schen Kölbchen mit Wasser und kocht 15 Minuten. Dadurch werden sämmtliche Keime vernichtet mit Ausnahme der resistenten Heubacillensporen. Diese wachsen dann heran und bilden nach 2—3 Tagen eine Oberflächenhaut auf dem Heuinfus.

23. Kartoffelbacillen (B. mesentericus). Man unterscheidet 3 Arten: B. mesentericus vulgatus, fuscus und ruber. Namentlich der letztere, welcher der Kartoffel, auf der er wächst, eine rosa Farbe verleiht, besitzt ausserordentlich resistente Dauerformen, die das Kochen 5—6 Stunden lang aushalten können. Die Sporen sind im Verhältniss zur Zelle sehr gross. Die Cultureigenschaften ähneln denen des Heubacillus; auf Kartoffeln bildet der Bacillus einen stark runzligen Ueberzug. Die Milch wird coagulirt und peptonisirt.

24. Bacillus spinosus. Streng anaerobes, bewegliches Stäbchen. Seine Colonien bilden in Gelatine schillernde Kugeln mit stachligen Fortsätzen. Verflüssigung der Gelatine unter Gasbildung. Die Stichcultur hat vor der Verflüssigung das Aussehen einer „stachligen Raupe" (Lüderitz).

Der Bacillus spinosus wächst bei Zimmer- sowohl, wie Brüttemperatur. Er bildet mittelständige Sporen, das Stäbchen wird dabei spindelförmig verdickt (Clostridium). Fundort: Gartenerde.

II. Mikrokokken.

1. Gelatine nicht verflüssigend.

a) Farbstoff bildend.

25. Mikrokokkus aurantiacus. Runde bis ovale Kokken, in Häufchen angeordnet. Die Culturen sind gelb, schleimig, knöpfchenförmig, dehnen sich nicht sehr in die Breite aus.

26. Mikrokokkus versicolor. Kleine Kokken, in Häufchen oder Diploform angeordnet. Sie kommen ausserordentlich häufig in der Luft vor. Die Colonien haben unregelmässige Gestalt und gelbgrüne Farbe; sie zeigen namentlich auf Gelatine perlmutterartiges Irisiren und bewirken in traubenzuckerhaltigen Nährböden Gährung.

b) Keinen Farbstoff bildend.

27. Mikrokokkus candicans. Runde, mittelgrosse Kokken. Ihr sicherstes Erkennungszeichen ist das Wachsthum in Gelatinestichculturen, in denen sich eine Nagelcultur mit porzellanweissem, glänzendem Köpfchen bildet.

28. Mikrokokkus concentricus. Charakterisirt durch die concentrischen Zuwachszonen seiner Colonien auf Gelatineplatten und

in der Stichcultur. Die Colonien haben eine weiss- bis blaugraue Farbe, sind oberflächlich gezähnt. Die Kokken selbst sind klein, traubenförmig angeordnet.

29. Mikrokokkus rosettaceus. Mittelgrosse Kokken. Ihr Wachsthum ist hauptsächlich oberflächlich. Es bilden sich rosettenartige Auflagerungen mit unregelmässigen Rändern. Ihre Farbe ist grauweiss, im Centrum dunkler, bis braun.

30. Mikrokokkus aquatilis. Die Colonien sind rund, haben einen perlmutterartigen Glanz; die Ränder erscheinen gezähnt; die Farbe ist hellgrau. Mit schwacher Vergrösserung betrachtet, erscheint die Colonie in Form einer Beere.

2. Gelatine verflüssigend.

a) Farbstoff bildend.

31. Mikrokokkus cremoides. Kleine Kokken in Häufchen angeordnet, bilden einen cremefarbigen Farbstoff. Anfänglich sind die Colonien auf Gelatine gelblichweiss bis bräunlichgrau, körnig, kreisrund, später erscheinen die Scheiben wie angenagt und liegen in einer Verflüssigungsschale.

32. Sarcina lutea (Gelbe Sarcine). Die Kokken, streng aerob, sind in sogenannter Waarenballenform gelagert. Auf der Gelatineplatte rundliche, leicht gekörnte, gelbe Colonien. In der Stichcultur stark ausgeprägtes Oberflächenwachsthum. Die Culturen bilden einen citronengelben Farbstoff. Verflüssigung tritt sehr spät ein; dann steht die klare, verflüssigte Gelatine über dem citronengelben Bodensatz. Ausser der gelben giebt es noch weisse, orange, rothe Sarcinen, die von der beschriebenen nur durch die Verschiedenheit der Farbe sich unterscheiden. Die Sarcinearten kommen in der Luft vor.

33. Mikrokokkus agilis (Ali Cohen). Aus Trinkwasser gezüchtet, lebhaft beweglich (Geisseln), wächst er auf allen Nährböden unter Bildung eines rosa Farbstoffes. Langsame Verflüssigung der Gelatine.

b) Keinen Farbstoff bildend.

34. Mikrokokkus radiatus. Kleine, nicht typisch angeordnete Kokken. Sie bilden auf Platten Colonien, die von einem Strahlenkranz umgeben erscheinen. In Stichculturen zeigen sich ebenfalls die horizontalen Strahlen. Langsame Verflüssigung der Gelatine.

III. Vibrionen.

Seit der grossen Hamburger Choleraepidemie im Jahre 1892 sind eine grosse Reihe mehr oder weniger choleraähnlicher Vibrionen

beschrieben worden, die zum Theil aus Flusswasser, zum Theil aus anderen Medien gezüchtet sind und von denen wir die wichtigsten anführen.

35. V. aquatilis Günther, der allerdings mit seinen kreisrunden, glattrandigen, fein granulirten Colonien, auch abgesehen von der mangelnden Cholerarothreaction, mit dem Koch'schen Vibrio kaum zu verwechseln ist. Der V. aquatilis wuchs anfangs in flüssigen Nährmedien schlecht; durch wiederholte Ueberimpfungen gewann er aber infolge Anpassung an flüssige Nährböden die Fähigkeit, auf Bouillon und Peptonwasser fortzukommen.

36. Eine weitergehende Aehnlichkeit mit den Choleravibrionen in Bezug auf Gestalt und Geisselfäden besitzt der Vibrio Berolinensis, der von Neisser (1893) aus dem Berliner Leitungswasser gezüchtet wurde. Auf der Gelatineplatte ist der Rand seiner Colonien jedoch meist glatt; die Colonien selbst bieten ein viel feinkörnigeres Gefüge, als die der Cholera asiatica. Gelatine wird langsam verflüssigt. Cholerarothreaction positiv. Meerschweinchen starben bei intraperitonealer Injection genau unter demselben Symptomenbild, wie nach Einverleibung der echten Kommabacillen. Aehnliche Vibrionen sind aus dem Münchener Brunnenwasser von Weibel, aus dem Peenewasser von Löffler, aus dem Groninger Hafen von Fokker und aus dem Altonaer Hafen von Kiesling, ferner aus der Seine gezüchtet worden. Bei der Beurtheilung der Identität dieser und der folgenden Vibrionen mit den echten Erregern der asiatischen Cholera treten die Pfeiffer'sche Reaction (s. S. 184) und die Agglutinationsprobe in den Vordergrund. Beide Proben fallen negativ aus.

37. V. Metschnikoff. Zuerst bei einer Geflügelepidemie, dann auch aus Spreewasser gezüchtet; etwas dicker und kürzer als die Choleravibrionen, manchmal fast kokkenartig. Im hängenden Tropfen lebhafte Beweglichkeit. Die Culturen gleichen denen des Cholerabacillus, nur ist die Verflüssigung stärker. Schon nach 24 Stunden ausgesprochene Nitrosoindolreaction. V. Metschnikoff ist im Gegensatz zum Koch-schen Vibrio für Tauben ebenso pathogen, wie für Meerschweinchen.

38. V. Gindha, von Pasquale aus Brunnenwasser in Gindha bei Massauah gezüchtet; ziemlich lange, leicht gekrümmte Stäbchen, lebhaft beweglich (eine endständige Geissel). Wenig pathogen. Nitrosoindolreaction negativ.

39. V. Lissabon. Gezüchtet aus einer weitverbreiteten Cholerine-Epidemie in Lissabon, bei der jedoch nur ein Todesfall auftrat. Gelatineplatte: kreisrunde, scharf begrenzte, wenig verflüssigende weissgelbe Colonien; Nitrosoindolreaction negativ.

40. V. phosphorescens Dunbar. Morphologisch und culturell

mit dem Cholerabacillus zu verwechseln, nur durch seine Phosphorescenz von ihm unterschieden.

41. V. Massauah. Besitzt 2—4 Geisseln, während der Koch-sche Vibrio nur eine endständige hat. Nitrosoindolreaction positiv. Sehr pathogen für Tauben, Meerschweinchen und Kaninchen.

II. Desinfection.

Zum Schutze gegen das Einschleppen der Epidemien, die zumeist aus dem Orient uns bedrohen, dienen die Ueberwachung des Schiffsverkehrs durch Quarantänestationen, das Institut internationaler Gesundheitsräthe und andere behördliche Einrichtungen. Auch die allgemeinen hygienischen Bestrebungen, durch Assanirung des Bodens, durch Schaffung guter Wasserleitungen, durch die Sorge für gesunde Wohnungen etc. in der seuchefreien Zeit die Gesundheitsverhältnisse des Landes so zu gestalten, dass die Seuchen, wenn sie eingeschleppt werden, nicht den Boden finden, auf dem sie gedeihen können, liegen in den Händen der Behörde; der practische Arzt kann nur in geringem Umfange an denselben mitwirken. Anders, wenn die Seuche eingeschleppt ist. Dann steht der Arzt ihr ebenso gegenüber, wie den bei uns endemischen Krankheiten, dem Typhus, dem Keuchhusten, der Tuberculose etc. Auch diese können epidemisch sich verbreiten. Die Anzeigepflicht, die dem Arzte obliegt, setzt die Behörde in den Stand, sich von jeder aussergewöhnlichen Zunahme einer Infectionskrankheit Rechenschaft abzulegen, die Epidemie schon bei ihrem Herannahen zu erkennen, ihren Ursachen nachzuspüren und dieselben eventuell zu beseitigen. Ein wichtiger Theil aber der prophylactischen Maassregeln gegenüber der im Lande befindlichen Krankheit liegt ganz in der Hand des Arztes. Er soll das Anwachsen der endemischen Krankheit zur Epidemie

zu verhüten, er muss diese, wo sie von fernher eingeschleppt ist, an der weiteren Ausdehnung zu verhindern suchen, indem er die Quelle der Infection verschliesst, indem er den einzelnen Fall unschädlich macht. Die Desinfection, die Vernichtung der Krankheitskeime, mit denen jeder Krankheitsfall seine nähere und fernere Umgebung bedroht, ist ein integrirender Bestandtheil aller Krankheits-Prophylaxe.

Es ist in den vorhergehenden Capiteln des Näheren dargelegt, wie die Krankheitserreger in Se- und Excrete übergehen, wie sie an Betten, an Wäschestücken, im Krankenzimmer etc. haften; es ist darauf hingewiesen, wie sie auf Nahrungsmittel und mit ihnen in andere Organismen gelangen. Alle diese Träger der Krankheitskeime sind bei jedem Krankheitsfalle der Desinfection zu unterziehen.

Die Mittel der Desinfection sind mechanisch wirkende oder chemische. Die ersteren suchen die Krankheitskeime mechanisch zu entfernen (durch Bürsten, Reiben, Waschen, Abspülen, Scheuern etc.) oder direct abzutödten (durch Austrocknen, Besonnen oder durch Hitzeeinwirkung). Von diesen mechanischen Mitteln werden die ersteren — das Waschen mit Bürste und Seife etc. — ungemein häufig verwandt. Die Besonnung (Lüften der Betten etc.) ist wohl wirksam, richtet sich aber nur gegen ganz oberflächlich haftende Bakterien. Die Hitze kommt zur Verwendung als heisses, kochendes Wasser, als heisse Luft und als Wasserdampf. Das kochende Wasser desinficirt sehr energisch. Es tödtet Bakterien meist in wenigen Secunden, besonders resistente Formen — abgesehen von den Sporen der unschuldigen Kartoffelbacillen (Mesentericus) — in 2—5 Minuten. Die heisse Luft wirkt weniger kräftig. Nach Koch und Wolffhügel werden die resistentesten der sporenfreien Bakterien durch auf 80 ° erhitzte Luft in $1^1/_2$ Stunden abgetödtet, Sporen erst durch 140 °—160 ° in 3 Stunden. Der Dampf kommt als ruhender oder strömender, ferner als gespannter und als überhitzter zur Verwendung. Am zweckmässigsten ist für grosse Desinfectionsapparate der strömende Dampf.

Dieselben stellen im Princip nichts anderes dar, als der Koch'sche Dampfkochtopf. In einen grossen Kessel oder eine dichte Kammer wird der Wasserdampf von 100° eingeleitet, derart, dass er alle Luft verdrängt und mit jedem Theile der zu desinficirenden Stücke in Berührung kommen muss. Wie im Dampfkochtopf wird auch in diesen grösseren Apparaten in 15—30—60 Minuten, je nach der Grösse der Gegenstände, völlige Sterilisation erzielt. Der gespannte Dampf (120°) wird besonders in Frankreich zu Desinfectionszwecken herangezogen; derselbe sterilisirt rasch und absolut sicher, wenn nur dafür gesorgt wird, dass das Ventil so lange offen bleibt, bis sämmtliche im Apparat befindliche Luft verdrängt ist. Die Kälte wirkt entwicklungshemmend, tödtet aber resistente Mikroorganismen schwer ab. Milzbrandsporen bleiben bei — 130° über 24 Stunden lebensfähig und virulent.

Von grosser Bedeutung sind die chemischen Desinficientien. Allen Arten chemischer Körper zugehörig (Säuren, Alkalien, Salze, aromatische Körper etc.), wirken sie in der grossen Mehrzahl abschwächend und entwicklungshemmend, bei genügender Concentration tödtend auf die Bakterien.

Da die chemischen Desinfectionsmittel der Natur der Dinge nach fast stets in wässriger Lösung angewandt werden, sind die Forschungen der physikalischen Chemie aus jüngster Zeit über die Natur der Lösungen nicht nur für das Verständniss der beobachteten Erscheinungen von Bedeutung geworden, sondern haben uns auch für die Beurtheilung und Anwendung der Desinfectionsmittel werthvolle Dienste erwiesen. Bei diesen Untersuchungen, die von Dreser begonnen, dann ganz besonders von Paul und Krönig, gleichzeitig auch von Scheurlen und Spiro fortgesetzt sind, hat sich ergeben, dass die Veränderungen, welche die gelösten Stoffe in der Lösung durch das Lösungsmittel erfahren, für die Wirkungsweise von Ausschlag gebender Bedeutung sind. Nach den jetzt wohl allgemein als zutreffend angenommenen Anschauungen von Arrhenius findet in wässrigen Lösungen

eine Dissociation (Spaltung) der gelösten Salze, Säuren und Basen in einen electropositiven und einen electronegativen Bestandtheil — in ihre Ionen — statt; während im allgemeinen die Salze in wässriger Lösung viel stärker dissociirt sind als Säuren und Basen, ist der Dissociationsgrad der verschiedenen Salze eines Metalls von der Natur des Säureions, der eines und desselben Salzes wieder von der Verdünnung abhängig.

Wie nun die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Lösungen durch den Grad und die Art der Ionisation bedingt werden, so hat sich ergeben, dass auch die Desinfectionswirkung aequimolecularer Lösungen von der Dissociation beeinflusst wird, dass also z. B. Lösungen von Quecksilbersalzen um so stärker wirken, je mehr Quecksilber sie nicht als Gewichtsprocent, sondern in Ionenform enthalten; daher Sublimatlösungen alle anderen Quecksilbersalzlösungen an Wirksamkeit übertreffen. Bei diesen Untersuchungen haben Paul und Krönig noch eine Reihe anderer Gesetzmässigkeiten aufgedeckt. So wirken auch die Säuren im Allgemeinen entsprechend ihrer electrolytischen Dissociation (Ausnahmen machen Fluorwasserstoffsäure, Salpetersäure, Trichloressigsäure) und ebenso die Basen entsprechend der Concentration der in der Lösung enthaltenen Hydroxylionen. Auch für die Oxydationsmittel Salpetersäure, Dichromsäure, Chlorsäure, Ueberschwefelsäure, Uebermangansäure hat sich ergeben, dass sie entsprechend der Stellung wirken, die sie in der für Oxydationsmittel auf Grund ihres electrischen Verhaltens aufgestellten Reihe einnehmen. Den Halogenen, Chlor, Brom, Jod, deren Desinfectionswerth im übrigen, ihrem chemischen Verhalten entsprechend, mit steigendem Atomgewicht abnimmt, kommt eine specifische Rolle zu.

Während somit in Bezug auf die Salze, Säuren und Basen — im Allgemeinen die anorganischen Desinfectionsmittel — sich die Ionisation ebenso wie für die chemische Reactionsfähigkeit, auch für die Desinfectionswirkung als maassgebend herausgestellt hat, existirt, wie Scheurlen und Spiro dargelegt haben, eine andere grosse Gruppe von Desinfections-

mitteln, deren Wirkung nicht auf Ionenwirkung beruht, sondern auf einer „Molecularwirkung“, bei der also das ganze nicht dissociirte Molecül für die Leistung in Betracht kommt. Man kann sich die Wirkungsweise dieser Körperclasse, deren Hauptrepräsentant die Carbolsäure ist, wie Spiro jüngst gezeigt hat, erklären durch Analogie mit den Gesetzen der Vertheilung eines Körpers zwischen zwei Lösungsmitteln; d. h. es handelt sich hier nicht, wie bei der ersten Classe der Desinficientien, um eine eigentliche chemische Reaction, sondern um Lösungserscheinungen ähnlich jenen bekannteren Vorgängen, von welchen wir z. B. bei einer Reihe von Färbungen schon seit Langem Kenntniss haben.

Die Unterscheidung zwischen den beiden Classen von Desinficientien ist auch für practische Fragen von Bedeutung. Es wird hierdurch erklärlich, warum durch Zusatz von anderen Stoffen, z. B. Salzen die Wirkung der einen Classe (chemische Desinficientien) meist verringert, die der anderen (z. B. des Phenols) gesteigert wird, während Alkoholzusatz den umgekehrten Effect hat. Es erklärt sich hieraus auch die für die Praxis sehr bedeutungsvolle Erscheinung, dass die Desinfection organischer oder eiweisshaltiger Nährböden (wie Faeces, Sputum etc.) mit der zweiten Classe von Mitteln leichter gelingt, als mit der ersten.

Um den Werth eines Desinfectionsmittels festzustellen, bringt man nach Koch's Vorgang sehr widerstandsfähige Bakterien — am häufigsten dienen als Testobject Milzbrandsporen, die an sterile kleine Seidenfädchen angetrocknet sind — in eine Lösung des Mittels und prüft von Zeit zu Zeit an Proben, die man entnimmt und auf Nährböden überträgt, ob die Bakterien bereits abgetödtet sind oder nicht. Geppert hat auf eine Fehlerquelle aufmerksam gemacht, die dieser Versuchsmethode anhaftet. Mit den Seidenfäden überträgt man nämlich nicht nur die Sporen auf den neuen Nährboden, sondern mit ihnen stets, auch wenn man die Fäden nach Entnahme mit Wasser abspült, eine gewisse Menge des Desinfectionsmittels. Dieses diffundirt aus der Seide in das

Nährmaterial und macht dasselbe zur Züchtung der Bakterien ungeeignet; es kann deshalb leicht ein Wachsthum ausbleiben, ohne dass alle Bakterien wirklich todt sind.

Koch selbst hat die Wachsthumsbehinderung in Nährböden, denen Antiseptica in verschiedener Menge zugesetzt waren und in welche dann Seidenfäden mit Milzbrandsporen eingebracht wurden, geprüft. Er fand

bei Zusatz von	eine deutliche Verzögerung des Wachsthums	völlige Aufhebung des Wachsthums
Sublimat i. ein. Stärke von	1 : 1600000	1 : 300000
Thymol	1 : 80000	
Terpentinöl	1 : 75000	
Kaliseife	1 : 5000	1 : 1000
Jod	1 : 5000	
Salicylsäure	1 : 3300	1 : 1500
Salzsäure	1 : 2500	1 : 1700
Campher	1 : 2500	über 1 : 1250
Borax	1 . 2000	1 : 700
Hypermangans. Kali	1 : 1400	
Borsäure	1 : 1250	1 : 800
Carbolsäure	1 : 1250	1 : 850
Chinin	1 : 830	1 : 625
Chlorsaures Kali	1 : 250	
Alkohol	1 : 100	1 : 12,5
Kochsalz	1 : 64	

Es können danach in der That schon recht geringe Zusätze des Desinficiens, die bei der erstgenannten Prüfungsmethode mit den Seidenfäden in die Nährlösung gelangen, das Resultat des Versuches beeinträchtigen. Wenn Geppert von den Milzbrandsporen, die in Sublimatlösung $^1/_{1000}$ gelegen hatten, vor ihrer Uebertragung in die Nährlösung das Sublimat durch dünne Lösungen von Schwefelammonium vollständig entfernte, dann constatirte er nach 15 Minuten langer Einwirkung des Sublimats, auch nach 5 Stunden, einmal sogar nach 24 Stunden noch Wachsthum. Die Sporen waren

auch noch infectionskräftig; Thiere, die Geppert mit ihnen inficirte, gingen häufig an Milzbrand ein. Sublimatlösung von 1 : 100 tödtete die Sporen noch in 6—12 Minuten nicht sicher ab. Es ist danach der Desinfectionswerth der mit der Koch'schen Methode geprüften Mittel wohl vielfach zu hoch veranschlagt; die von Koch und vielen späteren Autoren gewonnenen Zahlen behalten aber für die practischen Verhältnisse doch ihren Werth, zumal Koch selbst, indem er die Seidenfäden möglichst kurz, den Nährboden möglichst gross nahm und die der antiseptischen Lösung entnommenen Fäden in destillirtem Wasser, Alkohol u. a. vor der Uebertragung in die Nährlösung abspülte, die angedeutete Fehlerquelle auf ein Minimum zu reduciren versuchte.

Wir geben zur Orientirung über den Werth der bekannteren Antiseptica im Folgenden eine dem Flügge'schen Lehrbuch (1897) entnommene Tabelle wieder:

Bakterientödtende Mittel.	Vernichtet			
	Strepto- und Staphylokokken	Milzbrand-, Typhus-, Cholerabacillen		Milzbrandsporen.
	innerhalb 5 Minuten.	innerhalb 5 Minuten.	in 2—24 Stunden.	
Wasserstoffsuperoxyd	conc.	1 : 200	1 : 500	1 : 100 nach 1 Stunde
Chlor	0,1 pCt.	0,1 pCt.		Aq.Chlori frisch 0,2 pCt. in 1 Stunde
Jodtrichlorid . . .	1 : 200	1 : 1000		
Jodkalium			1 : 10	
Schwefel- oder Salzsäure	1 : 10	1 : 100	1 : 1500 Typhus 1 : 700	1 : 50 nach 10 Tagen
Schweflige Säure . .			1 : 300 Gas 10 Vol. pCt. (nur oberflächlich)	

Bakterientödtende Mittel.	Vernichtet			
	Strepto- und Staphylokokken	Milzbrand-, Typhus-, Cholerabacillen		Milzbrandsporen.
	innerhalb 5 Minuten.	innerhalb 5 Minuten.	in 2—24 Stunden.	
Arsenige Säure				1 : 1000 nach 10 Tagen
Borsäure			1 : 30	conc. n. 6 Tagen unvollständig
Kalilauge	1 : 5		1 : 300	
Ammoniak			1 : 300	
Soda			1 : 40	
Ammoniumcarbonat			1 : 100	
Aetzkalk			1 : 1000	
Silbernitrat	1 : 1000		1 : 4000	
Quecksilberchlorid	1 : 10000 — 1 : 1000	1 : 2000		1 : 2000
Kupfersulfat				1 : 20 (5 Tage)
Kaliumpermanganat	1 : 200			1 : 20 (1 Tag)
Kaliumbichromat				1 : 1700
Chlorkalk		1 : 500		1 : 20 (1 Stde.)
Eisenchlorid				1 : 20 (6 Tage)
Alkohol	80 pCt.			
Essigsäure, Oxalsäure u. s. w.			1 : 2—300	
Chloroform			1 : 14	
Carbolsäure	1 : 60	Cholera 1 : 200 Rotz, Milzbrand 1 : 100 Typhus 1 : 50	1 : 300	1 : 20 in 4—45 Tagen
Salicylsäure	1 : 1000			
Kreosot		1 : 500		
Kresolschwefelsäure	1 : 300			1 : 20 in 6 Std.
Kreolin		1 : 100	1 : 3000 Typhus 1 : 250	
Aseptol		3–5 pCt.		10 pCt. in 30 Minuten
Chinin				1 : 100 nach 10 Tagen
Terpentinöl				conc. 5 Tage

Auf Grund einer Vergleichung der Koch'schen Angaben mit zahlreichen späteren Arbeiten stellt Schimmelbusch die Desinficientien nach der Zeit, in der sie Milzbrandsporen abtödten, in folgender Reihenfolge zusammen:

	Mittel	Wirkung
I.	Sublimat Jod, Chor und Brom Jodtrichlorid (Behring) Kresol durch Schwefelsäurezusatz löslich gemacht (C. Fränkel)	tödten Milzbrandsporen innerhalb 24 Std.
II.	5proc. Carbolsäure, Kreolin Roher Holzessig	tödten die Sporen in ca. 2 Tagen.
	Chorkalk 5 pCt. Terpentinöl Schwefelammonium Ameisensäure	tödten die Sporen in ca. 5 Tagen.
	Eisenchlorid 5 pCt. Chlorpikrin 5 pCt.	tödten die Sporen in ca. 6 Tagen.
	Chinin 1 pCt. mit Salzsäure Arsenige Säure 1 prom. Salzsäure 2 pCt.	tödten die Sporen in ca. 10 Tagen.
	Aether	tödtet die Sporen in ca. 30 Tagen.

III. Noch nach 1 Monat sind die Milzbrandsporen nicht abgetödtet in: Absol. Alkohol, destill. Wasser, Chloroform, Glycerin, Benzoesäure, Ammoniak, conc. Kochsalzlösung 5proc. Kali chloric., Alaun, Borax.

Die im Experiment gewonnenen Zahlen geben aber keinen absolut zuverlässigen Maassstab für die practische Brauchbarkeit eines Mittels. Für die Praxis kommt noch die grössere oder geringere Löslichkeit eines Desinficiens, seine Fähigkeit, in das Desinfectionsobject einzudringen — deshalb sind ölige Lösungen selbst starker Antiseptica fast ohne Wirkung, weil das Oel in die Organismen nicht eindringt — seine chemische Beschaffenheit (von der es abhängt, in wie weit das Desinfectionsobject durch den Desinfectionsact leidet) und vieles andere in Betracht. Auch die Kosten eines Des-

infectionsmittels sind für seine practische Verwerthbarkeit in grösserem Maassstab nicht ohne Bedeutung.

Die zahllosen Antiseptica, die in den letzten Jahren geprüft und für den einen oder anderen Zweck empfohlen sind, hier einzeln zu besprechen, würde zu weit führen. Wir beschränken uns auf folgende Bemerkungen.

Desinfection der Hände.

Die Desinfection der Hände wird im Anschluss an die Fürbringer'schen Vorschriften auf chirurgischen Kliniken folgendermaassen geübt: Waschen in möglichst reinem, lauwarmem Wasser, mit Seife und energischem Bürsten, 5 Minuten lang; Abspülen in frischem Wasser; Reinigen der Nägel, besonders der Unternagelräume mit metallenem Nagelreiniger; Abreiben der Haut während 3 Minuten in Alkohol; Abspülen und Abreiben in $^1/_2$—1 p. m. Sublimatlösung während 1 Minute. Bei sehr starker Verunreinigung der Haut wird vor der Desinfection mit Aether abgerieben, event. die ganze Procedur zwei mal durchgemacht.

Vor jedem operativen Eingriff muss natürlich an der Operationsstelle, wie an den Händen des Operateurs diese strenge Desinfection voll durchgeführt werden. Eine einfachere Desinfection der Hände — Waschen mit Seife und Bürsten, Abspülen mit Sublimat oder Alkohol — sollen Aerzte und Pfleger nach jeder Berührung des Kranken, vor allem aber vor jeder Mahlzeit vornehmen; in Häusern, wo eine Infectionskrankheit besteht, ganz besonders aber zur Zeit von Epidemien ist die Desinfection der Hände vor dem Essen allgemeine Pflicht. Statt des Sublimats können auch verwandt werden: Carbolsäure 3—5 pCt., Kreolin 3 pCt., Lysol $1^1/_2$ pCt.; die letztgenannten Mittel haben aber, wie oben gezeigt, geringere desinficirende Kraft als das Sublimat.

Desinfection von Schleimhäuten.

Die Desinfection der Schleimhäute ist weit schwieriger, als die der äusseren Haut. Einfache Abspülungen mit einem

Desinficiens führen — ganz abgesehen von der Gefahr der Intoxication — nicht zum Ziele. Energisches Bürsten aber, Alkohol und Aether sind hier selbstverständlich nicht in dem Maasse anwendbar, wie auf den äusseren Decken. Der Nachdruck ist darum auf die mechanische Entfernung der Keime zu legen, die durch Abwischen und Ausreiben mit den Fingern, mit Watte- oder Gazebäuschchen erzielt wird. Die Abspülung des gelockerten Schleimes und Schmutzes erfolgt mit einfachem warmen Wasser oder mit reizlosen Spülflüssigkeiten (schwache Lösungen von Borsäure, übermangansaurem Kali, essigsaurer Thonerde, physiologische Kochsalzlösung, Camillenthee u. a. m.).

Desinfection der Instrumente und Verbandstücke.

Metallinstrumente werden 5 Minuten in Wasser gekocht, am besten nach Zusatz von 1 pCt. Soda, wodurch das Rosten der Instrumente verhütet wird. Watte, Gazebinden u. ähnl. werden im Dampfkochtopf oder im Trockenschrank sterilisirt.

Desinfection der Fäces und Aborte.

Zur Desinfection des Stuhls eignet sich am besten der Kalk. In das Stechbecken, in dem der infectiöse Stuhl (bes. bei Typhus und Cholera) aufgefangen wird, kommt vorher soviel Kalkmilch, dass der Boden gerade bedeckt ist. Nach der Defäcation wird eine der Menge des Kothes ungefähr gleiche Menge Kalkmilch zugesetzt, ordentlich umgeschüttelt und 1 Stunde stehen gelassen. Die Mischung muss stark alkalisch sein (Pfuhl). Die Kalkmilch soll frisch bereitet werden. Man setzt ungelöschtem Kalk in Steinkrügen oder Holzeimern soviel Wasser zu, als er aufnimmt. Der gelöschte Kalk wird mit der vierfachen Menge Wassers versetzt.

Benutzt man Chlorkalk, so muss die Menge desselben 1 pCt. des Urin-Kothgemisches betragen. Man kann ihn als Pulver zuschütten oder aus etwa 20 g Chlorkalk und 100

Wasser einen Brei bereiten. Nach gründlichem Durchmischen braucht der Stuhl dann nur 15 Minuten zu stehen.

Zur Desinfection der Aborte empfiehlt Pfuhl ebenfalls die Kalkmilch. Bei Tonnensystem sollen für jede Person täglich 3 g = 6 ccm pulvrig gelöschter Kalk, besser 30 ccm Kalkmilch, bei Gruben 2 g = 4 ccm Kalkpulver oder besser 20 ccm Kalkmilch gerechnet werden. Sitztrichter und Rohr müssen gut mit der Desinfectionsflüssigkeit ausgespült werden. Gelangt ausser den Fäcalien, die auf 400 ccm pro Person täglich veranschlagt werden, auch der gesammte Urin in die Behälter, so ist die Menge der zu desinficirenden Massen auf 1500—2000 ccm zu veranschlagen und es muss auch von dem Desinficiens das 4—5fache pro Person genommen werden. Auch hier ist die Desinfection erst erreicht, wenn der Inhalt der Latrinen deutlich alkalisch reagirt.

Von anderen Desinficientien kommen für Aborte noch Carbolsäure, Schwefelcarbolsäure, Lysol, Saprol u. a. m. in Frage. Sie müssen in gelöstem Zustande eingeschüttet werden; ihre Menge muss 2 pCt. der zu desinficirenden Massen betragen, pro Person sind also etwa 8 g täglich zu rechnen. Alle diese Mittel sind theurer als die Kalkmilch, ohne besondere Vorzüge vor ihr voraus zu haben.

Für Krankenhäuser empfiehlt es sich, die gesammten Fäcalien unter Zusatz desodorirender Substanzen (Kalipermanganat) in einem Kessel zu kochen.

Desinfection der Badewässer, Abwässer etc.

Das Badewasser wird, wenn es der Kranke verunreinigt hat, durch Kalkmilch (6 Liter auf ein Bad von 300 Litern) oder durch Carbolsäure desinficirt. Sublimat ist bei Metallwannen zu vermeiden.

Die Abwässer werden nach Pfuhl in 1 Stunde von Typhus- und Cholerabacillen frei, wenn sie einen Zusatz von 1,5 prom. Calciumhydroxyd erhalten und mit dem Kalk in fortwährender Bewegung bleiben.

Koch liess in die Nietlebener Rieselflüssigkeiten solange Kalkmilch einleiten, bis die am unteren Ende des Rieselfeldes im Hauptabzugsrohre zum Vorschein kommende Flüssigkeit stark alkalisch reagirte.

Zur Desinfection von Wasserleitungen kommen verdünnte Kalkmilch, Carbolsäure oder eine Mineralsäure in Frage. In Nietleben desinficirte Koch die Leitung mit Carbolsäure; er liess 3proc. Carbolsäure von dem Pumpschacht aus in alle Theile der Leitung treiben und 24 Stunden darin stehen; dann wurden die Rohre mit gutem Wasser ausgespült. Dies Verfahren hat den Uebelstand, dass das Leitungswasser noch längere Zeit den Carbolgeschmack behält; dafür aber hat es nicht die Gefahr einer Verschlammung der Rohre, die der Anwendung der Kalkmilch anhaftet.

Desinfection des Urins.

Der Urin wird meist mit den Fäcalien gemeinsam desinficirt; er ist im allgemeinen nicht so infectionsgefährlich wie der Stuhlgang. Soll er allein desinficirt werden, so geschieht dies durch Zusatz von Kalkmilch, Carbol oder Sublimat.

Desinfection des Sputums.

Das Sputum muss feucht, am besten in Speigläsern, die eine Schicht Wassers enthalten, aufgefangen und bewahrt werden. So lange der Auswurf in diesen Gläsern sich befindet, ist er relativ ungefährlich. In der Verstäubung und Verspritzung des in Taschentücher, auf den Boden etc. entleerten Auswurfs liegt eine grössere Gefahr. Beim Ausschütten des Gefässes muss der Auswurf desinficirt werden. Rohe Carbolsäure 5—10 pCt. oder Sublimat 1—2 prom. wären hierzu geeignet, wenn die Desinficientien in die Sputa eindringen würden; gewöhnlich aber entsteht an der Aussenschicht des Sputumballens eine Gerinnung des Eiweisses und die im Innern befindlichen Bacillen kommen mit dem Antisepticum gar nicht in Berührung. Deshalb müssen die Sputa in der desin-

ficirenden Lösung zum mindesten kräftig zerrieben werden und sehr lange in derselben stehen bleiben. Lysol (10 pCt.) und Rohsolutol (5—10 pCt.) coaguliren das Sputum nicht und eignen sich deshalb besser zur Desinfection. Zweckmässiger noch ist es, die Sputa durch Wärme zu desinficiren. Sind sie nicht zu reichlich und dabei zäh, so kann man sie im Ofen einfach verbrennen. Sonst kommen sie mit dem Speiglas in eigens construirte, dem Dampfkochtopf ähnliche Desinfectoren (Kirchner), in denen sie eine halbe Stunde dem Dampf von 100° ausgesetzt werden. Der Apparat hat den Nachtheil, dass ein Theil der Gläser dabei bricht; in Familien wird er auch oft nicht zu beschaffen sein. Man kann dann die Sputa in einen Topf schütten und $^1/_2$ Stunde in Wasser kochen lassen. Meist wird man sich aber damit begnügen müssen, sie einfach in die Aborte entleeren zu lassen, wo die pathogenen Keime theils bei der Desinfection der Fäcalien mit zerstört werden, theils auch durch die Fäulniss zu Grunde gehen. Die Speigläser sollen mit heissem Wasser und Carbol gereinigt, am besten ebenfalls ausgekocht werden.

Desinfection von Leib- und Bettwäsche.

Nicht besudelte Wäsche wird in Petroleumseifenwasser (2 Eimer Wasser — ca. 30 Liter — mit 250 g Schmierseife und 2 Löffel Petroleum) $^1/_2$ Stunde gekocht, dann nach Ablaufen des Seifenwassers in kaltem Wasser abgespült und in reinem heissen Wasser mit Seife gewaschen; dann wieder kalt gespült, über Nacht in reinem Wasser gelassen und an freier Luft getrocknet. Statt dessen kann die Wäsche auch im Dampfdesinfectionsapparate desinficirt werden.

Besudelte Wäsche bedarf vor der Erhitzung der Entfernung des Kothes, Schleimes oder Eiters, da sonst Flecken einbrennen. Diese Wäsche muss sofort nach dem Ausziehen in ein mit Sublimat 1 : 2000 angefeuchtetes Betttuch geschlagen, dann in feste, feuchte Säcke gethan und zum Desinficiren fortgeschafft werden. Die Säcke kommen uneröffnet in die Desinficirflüssigkeit, 3 proc.

Schmierseifenlösung, in der die Wäsche 3 Stunden auf 50 ° C. erwärmt wird und dann noch 48 Stunden während des Abkühlens verbleibt, oder Sublimatkochsalzlösung (von 0,5 prom. $HgCl_2$ und 6 prom. NaCl). Nach dieser Desinfection wird die Wäsche in derselben Weise, wie die nicht besudelte, weiter behandelt.

Desinfection der Betten und Kleider.

Kleidungsstücke und Betten werden am besten in geeigneten Apparaten im strömenden Dampf desinficirt. Fehlt ein solcher, so muss man sich mit dem Lüften und Sonnen dieser Gegenstände oder dem Abreiben mit 3 proc. Carbolsäure behelfen. Zum Lüften müssen die Sachen Tage lang in einem trockenen Raume hängen und möglichst gleichmässig den Sonnenstrahlen von allen Seiten ausgesetzt werden; selbst dann aber ist die Desinfection noch keine zuverlässige.

Die Bettstelle, Ledersachen und ähnliche werden mit 5 proc. Carbolsäure abgerieben.

Zur Desinfection der Kleider wird auch das Formalin (eine 40proc. Lösung von Formaldehyd) sehr empfohlen. Die Kleider sollen locker in eine Kiste gepackt werden; dazwischen werden Zeugstreifen, die mit Formalin getränkt sind, gelegt. 30—50 g Formalin sind für einen Anzug erforderlich. Die Desinfection soll in 2 Stunden vollendet sein, der schlechte Geruch sich durch Ammoniak entfernen lassen.

Desinfection von Nahrungsmitteln.

Die Reinhaltung der Nahrungsmittel ist vorwiegend eine prophylactische. Dieselben dürfen in dem Krankenzimmer nicht umherstehen, müssen bedeckt gehalten werden u. s. w. Speisereste von dem Gebrauch des Kranken werden verbrannt, ebenso Nahrungsmittel, die auf andere Weise nachweislich inficirt sind. Milch und andere Flüssigkeiten werden

nur gekocht genossen; desgleichen zu Cholerazeiten das Trinkwasser.

Desinfection des Krankenzimmers.

Ein Krankenzimmer soll Bilder, Vorhänge etc., überhaupt alle überflüssigen Gegenstände, die nur als „Staubfänger“ dienen, nicht enthalten. Nach Vollendung der Krankheit muss das Zimmer des Kranken, eventl. die ganze Wohnung zum Absetzen des Staubes ca. 10 Stunden ruhig stehen und dann gründlich desinficirt werden. In grösseren Städten wird dies durch eigene Institute besorgt. Solche besonderen Desinfectionsanstalten sollten überall errichtet werden, denn nur mit ihrer Hülfe und durch ihr geschultes Personal lässt sich eine gründliche Desinfection der Wohnung durchführen. Es werden alle beweglichen Gegenstände, die feuchten Dampf vertragen können, in mit 3proc. Carbol oder 1prom. Sublimat befeuchtete Tücher eingeschlagen und der Desinfectionsanstalt zugeführt, wo sie in den Dampfapparat kommen. Die Wände und Decken werden mit Brodstücken tüchtig abgerieben, die niederfallenden Brodkrumen im Ofen verbrannt. Mit Oelfarbe gestrichene Wände werden mit 5proc. Carbolsäure abgewaschen oder mit Kalkmilch angestrichen: getünchte Wände werden neu angestrichen. Die Möbel werden mit 3proc. Carbolsäure abgerieben, danach trocken gerieben. Polirte Gegenstände können mit Brod abgerieben werden. Polstermöbel werden, wo angängig, im Dampfapparat sterilisirt, sonst sind sie mit Carbolsäure abzureiben und zu bürsten. Leder-, Metall-, Glas- und ähnliche Gegenstände können energisch mit Carbolsäure abgerieben werden. Gesimse, die obere Ofenfläche etc. werden erst durch feuchte Tücher von ihrem Staub befreit, dann abgeseift und mit 3proc. Carbolsäure abgerieben. Zuletzt wird der Fussboden desinficirt, der mit warmem Wasser und Seife, danach mit Carbolsäure gescheuert wird. In letzter Zeit wird das Formaldehyd, das oben bereits als Desinfectionsmittel für die Kleider genannt wurde, auch zur Wohnungsdesinfection herangezogen. Man

verfährt dabei folgendermaassen: Eine 40proc. wässrige Lösung von Formaldehyd (Formalin oder auch Formol genannt) wird mit Chlorcalcium und Wasser gemischt — auf 1 Liter Formalin 200,0 Chloralcalcium in 400 Wasser; das Ganze nennt man Formochloral — und im Trillat'schen Autoclaven bei 4 Atmosphären Druck verdampft. 1 Liter Formochloral reicht für 200 cbm Luftraum aus. Diese Desinfection ist jedoch im Wesentlichen nur eine Oberflächendesinfection; in dickeren Gegenständen, wie Betten, Matratzen, Kleidern u. s. w. werden die Bakterien dabei nicht abgetödtet. Nach Beendigung der Desinfection werden die Formaldehyddämpfe durch einen Ammoniakspray und Lüften entfernt.

Grössere Vortheile, als der Trillat'sche Apparat, der immerhin schwer zu handhaben ist, bietet die neuerdings in den Handel gekommene Schering'sche Formalinlampe, in der auf höchst einfache Weise durch Verbrennen von Formalinpastillen die desinficirenden Dämpfe entwickelt werden. Man verwendet 2 Pastillen à 1 g pro 1 cbm Raum. Nach unseren Erfahrungen wird damit eine zuverlässige Oberflächendesinfection erzielt für sämmtliche nicht sporentragende Bakterien.

Desinfection von Schiffen, Fuhrwerken, Eisenbahnwagen etc.

Ganze Schiffe, Wagen etc. werden in ähnlicher Weise wie das Krankenzimmer desinficirt. Schwefelungen, die früher häufig angewandt wurden (20,0 Schwefel auf 1 cbm Raum, vor dem Verbrennen mit Alkohol befeuchtet), sind durch Koch's Untersuchungen als relativ unwirksam erkannt worden und greifen die Gegenstände ziemlich stark an.

Register.

A.

B.

C.

D.

E.

F.

I. J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

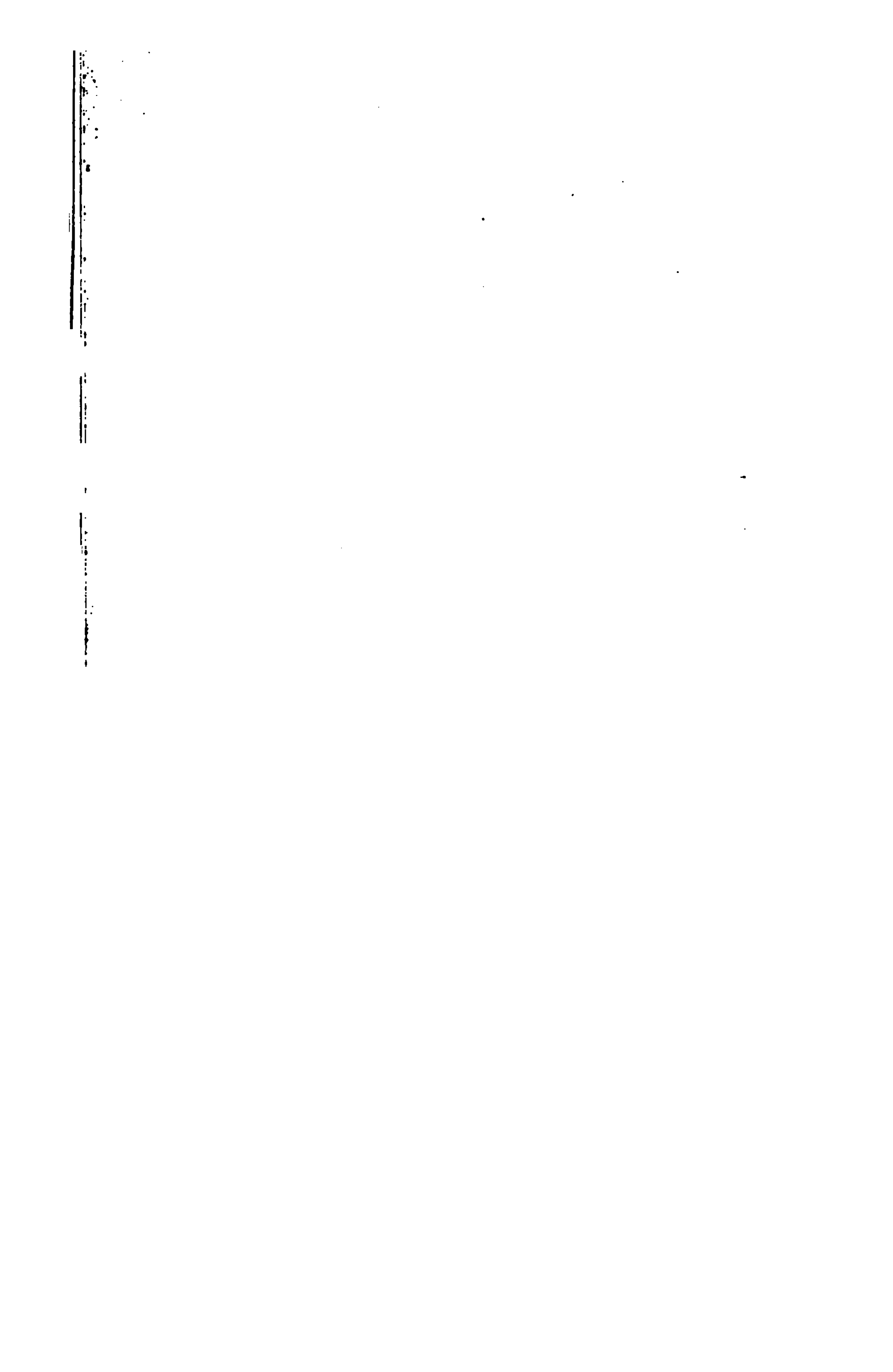
W.

X.

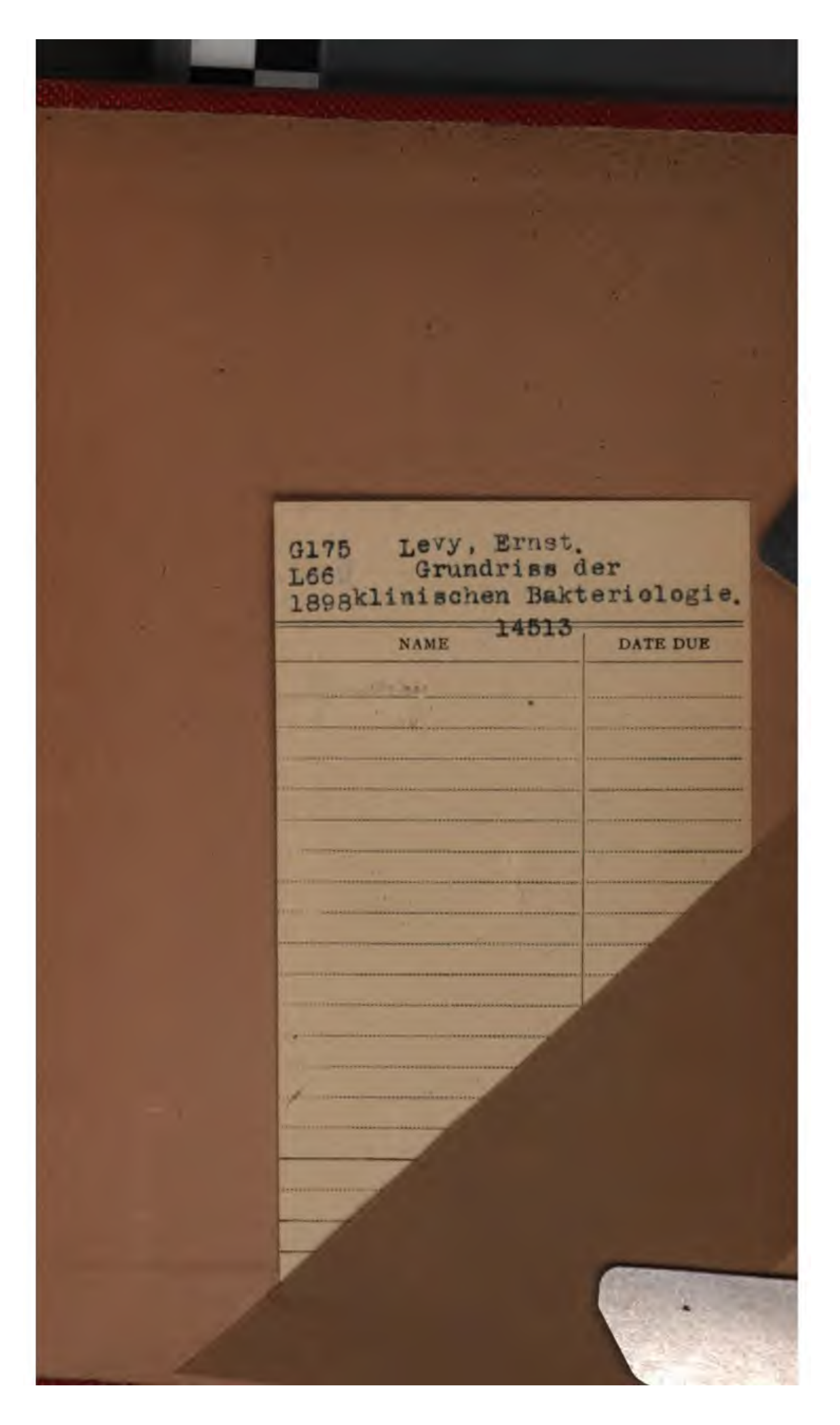
Z.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin









NAME	DATE DUE

